UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 - N° 144

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES URÉTRITES AMICROBIENNES A INCLUSIONS CHEZ L'HOMME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Lundi 6 Juillet 1953*

PAR

**Michel-Augustin-Eugène-Léon PERREY**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
DIPLÔMÉ DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS

Né à Gray (Haute-Saône), le 18 Mai 1928

| | | |
|---|---|---|
| Examinateurs de la Thèse | MM. JOULIA, professeur | *Président* |
| | SIGALAS, professeur | *Juges* |
| | LE COULANT, agrégé | |
| | MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé | |

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 - N° 144

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES URÉTRITES AMICROBIENNES A INCLUSIONS CHEZ L'HOMME

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*Présentée et soutenue publiquement le Lundi 6 Juillet 1953*

PAR

**Michel-Augustin-Eugène-Léon PERREY**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES
DIPLÔMÉ DE MÉDECINE TROPICALE
DIPLÔMÉ DE BIOLOGIE APPLIQUÉE A L'ÉDUCATION PHYSIQUE ET AUX SPORTS

Né à Gray (Haute-Saône), le 18 Mai 1928

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur ..... *Président*
SIGALAS, professeur.....
LE COULANT, agrégé..... *Juges*
MOUSTARDIER, maître de conférences agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE E. DROUILLARD
3, PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1953

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYENS HONORAIRES** : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE.
**DOYEN** : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. SIGALAS.

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

## PROFESSEURS :

| | MM. |
|---|---|
| Clinique médicale | CREYX, BROUSTET |
| Clinique chirurgicale | PAPIN, MASSÉ |
| Clinique d'accouchements | RIVIÈRE |
| Clinique gynécologique | MAGENDIE |
| Anatomie pathologique et microscopie clinique | DE GRAILLY |
| Anatomie | DUFOUR |
| Anatomie générale et histologie | MAYER |
| Hygiène et Clinique de la tuberculose | PIÉCHAUD |
| Médecine légale et médecine du travail | DERVILLÉE |
| Electroradiologie et clinique d'électricité médicale | REBOUL |
| Chimie | MESNARD |
| Matière médicale | GOLSE |
| Pharmacie | VITTE |
| Physiologie | FABRE |
| Clinique médicale des maladies des enfants | FONTAN |
| Zoologie et parasitologie | SIGALAS |

| | MM. |
|---|---|
| Pathologie générale et expérimentale | SARIC |
| Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie | POUYANNE |
| Clinique des maladies infectieuses | AUBERTIN |
| Chimie biologique et médicale | TAYEAU |
| Physique médicale et pharmaceutique | PIFFAULT |
| Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques | BONNIN |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques | JOULIA |
| Clinique des maladies des voies urinaires | DARGET |
| Clinique des maladies nerveuses et mentales | DELMAS-MARSALET |
| Clinique d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN |
| Toxicologie et hygiène appliquée | CASTAGNOU |
| Clinique odonto-stomatologique | DUBECQ |
| Botanique et cryptogamie | GIRARD |
| Thérapeutique | N... |

## PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

| | MM. |
|---|---|
| Parasitologie | PAUTRIZEL |
| Physiologie | Mlle ROUGIER |
| Bactériologie | MOUSTARDIER |
| Anatomie pathologique | LÉGER |
| Anatomie | RIGAUD |

| | MM. |
|---|---|
| Pharmacie (1re Section) | R. GOLSE |
| Pharmacie (2e Section) | MASQUELIER, QUILICHINI |
| Pharmacie (3e Section) | CAZAUX |
| Biochimie médicale | NEUZIL |
| Pathologie expérimentale | FAURE |

## AGRÉGÉS EN EXERCICE :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine générale | DUBARRY, F.-J.TRAISSAC, BERGOUIGNAN, LENG-LÉVY, LAVIGNOLLE, MORETTI |
| Chirurgie générale | LAUMONIER, CHAVANNAZ, VILLAR, TINGAUD, DEPAULIS |

| | MM. |
|---|---|
| Obstétrique | CHASTRUSSE, FAUGÈRE |
| Ophtalmologie | BESSIÈRE |
| Oto-rhino-laryngologie | DESPONS |
| Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT |
| Pédiatrie et puériculture | VERGER |
| Médecine légale et médecine du travail | L'ÉPÉE |
| Electro-radiologie | LACHAPÈLE |
| Odonto-stomatologie | BENOIT |
| Urologie | LANGE |

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

## AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

| | MM. |
|---|---|
| Médecine opératoire | DUFOUR |
| Accouchements | CHASTRUSSE |
| Puériculture | VERGER, PÉRY |
| Législation pharmaceutique | POPLAWSKI, COUSTOU |
| Anatomie | CABANIÉ |

| | MM. |
|---|---|
| Cryptogamie | LAUBIE |
| Pharmacie galénique | N... |
| Organographie et physiologie végétale | TEMPÈRE |
| Chimie biologique analytique | MARQUEVIELLE |
| Chimie analytique | BABIN |
| Pathologie chirurgicale | LAUMONIER, VILLAR |
| Zoologie pharmaceutique | BAILENGER |

*Le Secrétaire de la Faculté* : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA FEMME

Que ce modeste travail soit un pâle reflet du profond amour que j'ai pour elle.
Qu'elle soit heureuse toute sa vie à mes côtés.

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Ils m'ont toujours donné l'exemple du travail et de l'énergie.
Qu'ils daignent recevoir ici toute ma reconnaissance et ma profonde affection pour l'amour et les sacrifices qu'ils ont consentis afin de faire de moi un homme.

A MA GRAND'MÈRE

Avec toute mon affection.

A MA BELLE-MÈRE

En reconnaissance de sa grande bonté.

A MON FRÈRE ET A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS, SPÉCIALEMENT A CEUX
QUI M'ONT TOUJOURS ENTOURÉ
DE LEUR CHALEUREUSE SYMPATHIE

A MES CAMARADES SKIEURS

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DE 2e CLASSE GALIACY

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE

OFFICIER D'ACADÉMIE

---

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF DE 1re CLASSE SIMON

SOUS-DIRECTEUR DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE ET DES TROUPES COLONIALES

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE LA MARINE

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE D'ARGENT DE L'ÉDUCATION PHYSIQUE

---

A NOS MAITRES DE L'ÉCOLE PRINCIPALE
DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ET DES TROUPES COLONIALES,
ET DES HOPITAUX DE LA MARINE

## A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe Pennaneac'h

PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION

CHEF DU SERVICE D'HYGIÈNE-BACTÉRIOLOGIE

DE LA IIIe RÉGION MARITIME

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER D'ACADÉMIE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

Qui a toujours su nous réserver l'accueil le plus encourageant dans le Laboratoire qu'il dirige.
En témoignage de respectueuse gratitude.

---

## A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe Brisou (E. R.)

AGRÉGÉ DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

EX-PROFESSEUR A L'ÉCOLE D'APPLICATION

DOCTEUR ÈS SCIENCES

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

Dont l'amicale bienveillance et les conseils éclairés ont grandement facilité la mise au point de ce travail. Nous voudrions pouvoir lui exprimer toute notre reconnaissance et lui dire qu'il restera pour nous un exemple à suivre.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOCTEUR GEORGES MOUSTARDIER

MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉ

MÉDECIN DES HÔPITAUX COLONIAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

MÉDAILLE COLONIALE

MÉDAILLE DES ÉPIDÉMIES

A qui nous devons le sujet de ce travail pour lequel il nous a aidé et conseillé avec beaucoup de bienveillance.
En le remerciant de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder et en l'assurant de notre sincère reconnaissance et de nos respectueux sentiments.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LE COULANT

MÉDECIN DERMATO-VÉNÉRÉOLOGISTE DES HÔPITAUX

CHEF DU LABORATOIRE DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

OFFICIER D'ACADÉMIE

Nos premières recherches ont été faites dans le Laboratoire qu'il dirige. Nous tenons à l'en remercier ainsi que d'avoir accepté d'être de nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIGALAS

PROFESSEUR DE ZOOLOGIE ET PARASITOLOGIE

DIRECTEUR HONORAIRE DE LA STATION BIOLOGIQUE D'ARCACHON

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Que nous tenons à remercier d'avoir accepté d'être de nos juges.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

## MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

**PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIQUES**

**CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR**

**OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE**

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude pour le très grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de ce jury.

*Avant d'aborder notre sujet, nous voudrions dire notre reconnaissance, pour le concours qu'ils nous ont prêté,*

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR H. CHEROUX

CHEF DE LABORATOIRE ADJOINT DE SÉROLOGIE

AU PERSONNEL DE LA CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT TASEI

CHEF DU SERVICE DE DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
DE L'HÔPITAL MILITAIRE ROBERT-PICQUÉ

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. TEXIER

ANCIEN INTERNE DES HÔPITAUX DE BORDEAUX

CHEF DE CLINIQUE DERMATOLOGIQUE

A MONSIEUR LE MÉDECIN PRINCIPAL MIQUEUX

CHEF DU SERVICE DE DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
DE L'HÔPITAL MARITIME SAINTE-ANNE

AU PERSONNEL CIVIL ET MILITAIRE
DU LABORATOIRE DE BACTÉRIOLOGIE
DE LA III[e] RÉGION MARITIME

A MONSIEUR LE PHARMACIEN PRINCIPAL P. MORAND

PHARMACIEN-CHIMISTE DE LA MARINE

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES URÉTRITES AMICROBIENNES A INCLUSIONS CHEZ L'HOMME

## INTRODUCTION

S'il s'agit d'une question comportant beaucoup de faits déjà anciennement connus, c'est bien la question des urétrites non gonococciques. Celles-ci posent un problème diagnostique et thérapeutique délicat, car la multiplicité des facteurs étiologiques rend leur recherche difficile. Ce problème vient d'être éclairci et rénové par une série de travaux cliniques, bactériologiques et thérapeutiques synthétisés en 1950, en Angleterre, par Harkness et, en France, par Durel, qui ont mis l'accent sur l'importance, trop souvent méconnue jusqu'alors, des urétrites amicrobiennes à inclusions.

L'individualisation des urétrites non gonococciques est fort ancienne, car il y a longtemps qu'on sait que toutes les urétrites ne sont pas gonococciques, même dans leur phase aiguë ou subaiguë. Il y a par contre moins longtemps que l'on connaît les urétrites amicrobiennes et que l'on a découvert les inclusions qui expliquent une bonne partie des ces urétrites. Depuis un demi-siècle, des recherches cliniques et bactériologiques ont accumulé quelques faits disparates que l'on commence depuis quelques années à regrouper sous la terminologie d'urétrites amicrobiennes à inclusions.

Si Guiard [86], dès 1897, décrit les premiers cas d' « uré-

trites aseptiques » et place l'école française à la tête du mouvement, il faut attendre Barlow [3] pour voir admettre, en 1899, l'existence d'urétrites amicrobiennes après rapports vénériens. Waelch [207], en 1901, publie sa première série de 5 cas d'urétrites amicrobiennes subaiguës primitives, d'origine vénérienne, et laisse son nom à ce type clinique d'urétrite. Il publie encore deux séries de cas identiques, en 1904 [208] 4 cas et en 1916 [209] 44 cas.

Glingar [80], en 1914, rapporte 15 cas d'urétrites amicrobiennes primitives et est le premier à décrire l'aspect urétroscopique des lésions de l'urètre antérieur. Waelsch, en 1916, déclare qu'il a observé lui-même des lésions semblables mais qu'il ne les a pas publiées, ne les considérant pas comme spécifiques.

Hecht [97] isole la forme aiguë des urétrites abactériennes d'origine vénérienne et laisse son nom à ce type clinique que Waelsch avait observé en 1916.

Depuis, de nombreux auteurs ont apporté leur contribution à l'étude clinique des urétrites amicrobiennes, en même temps qu'ils s'efforcent d'en découvrir l'étiologie.

Lindner [125] décrit en 1910, le premier, les inclusions intra-cytoplasmiques dans les cellules urétrales, inclusions en tous points semblables à celles qui venaient d'être décrites en 1909 par Stargardt [176] et Schneichler [167] dans les cellules conjonctivales de nouveau-nés atteints d'ophtalmie amicrobienne. De nombreux auteurs retrouvent ces inclusions dans des cas d'urétrites et de conjonctivites amicrobiennes (Halberstaedter et Von Prowazek [87], Heyman [101]) et établissent les relations qui unissent les deux affections. Peu à peu se fait jour l'hypothèse d'une origine virale des urétrites amicrobiennes. Mais il y a des opposants, Waelsch lui-même, qui pensent que ces inclusions ne représentent que des artefacts, ou d'autres pour qui ces urétrites ne sont pas amicrobiennes mais pensent qu'il y a toujours un microbe en cause, qu'on n'arrive pas à mettre en évidence.

Cependant, peu à peu, de nombreux travaux identifient ces inclusions comme étant le fait d'un virus bien déterminé : le *Chlamydozoon oculo-genitale*.

D'autres agents étiologiques sont découverts : en 1929, Hellerström [99] envisage l'étiologie lymphogranulomateuse des urétrites amicrobiennes. De nombreux travaux appuient cette hypothèse et, jusqu'à la guerre mondiale, on pense que l'urétrite de Waelsch est une manifestation de la maladie de Nicolas-Favre.

En 1937, Dienes et Edsall [48] découvrent les organismes L dans un abcès d'une glande de Bartholin chez une laborantine et pensent à une contamination de laboratoire par des pleuro-pneumonia de rats. Cependant, en 1940, Dienes [31], en 1942, Smith [172] et ensuite de nombreux auteurs retrouvent ces organismes dans des cas d'urétrites et de cervicites amicrobiennes. Peu à peu, on établit qu'ils sont pathogènes et responsables de certains cas d'urétrites amicrobiennes, puis de la plupart de ces urétrites, tandis que le rôle des deux agents précédemment invoqués se voit extrêmement réduit. A la suite des travaux de Klieneberger-Nobel en Angleterre, de Dienes aux U.S.A., de Tulasne en France, la connaissance du cycle L des bactéries donne à la question un regain d'intérêt et soulève des problèmes de bactériologie et de pathologie générales qui sont encore loin d'être résolus. Harkness en Angleterre, Durel et coll. en France, se sont particulièrement intéressés à la partie clinique de ces problèmes.

Ce qui a encore redonné un regain d'intérêt à la question des urétrites non gonococciques, c'est qu'elles n'ont pas cessé d'augmenter en nombre depuis quelques décades : il ressort actuellement des statistiques qu'elles atteignent près de la moitié des écoulements urétraux. Parmi elles, les urétrites amicrobiennes à virus et à agents voisins occupent une place de plus en plus prépondérante : à mesure que les antibiotiques viennent plus facilement à

bout du gonocoque, il apparaît que les agents des urétrites à inclusions, dont le rôle était méconnu quand la gonococcie durait plus longtemps, prennent une place importante dans la pathologie urétrale. Bien plus, le cadre des urétrites à inclusions a permis le regroupement de nombreuses affections disparates :

*a)* Les urétrites amicrobiennes types Waelsch et Hecht;

*b)* Le syndrome conjonctivo-urétro-synovial de Fiessinger-Leroy-Reiter;

*c)* Certaines manifestations mises autrefois sur le compte du gonocoque : urétrites résiduelles post-gonococciques, conjonctivite métastatique, kératodermie blennorragique, arthrites chroniques, syndrome de Vidal et Jacquet.

Les ultra-germes incriminés expliquent actuellement 20 à 30 % des cas de cet ensemble, et ceci n'est pas négligeable.

Ce sont les résultats de douze mois de recherches que nous allons exposer dans notre thèse. Après une rapide mise au point actuelle clinique, bactériologique et thérapeutique, nous détaillerons les techniques que nous avons utilisées et nous exposerons les résultats cliniques, bactériologiques et thérapeutiques que nous avons obtenus. Nous nous sommes limité à l'étude des cas masculins et un travail du même ordre serait certainement conduit avec intérêt chez la femme.

# PREMIÈRE PARTIE

## MISE AU POINT ACTUELLE

# CHAPITRE PREMIER

## ÉTUDE CLINIQUE

Nous allons faire une revue rapide des différentes éventualités cliniques où l'on peut rencontrer les ultra-germes que nous étudierons au chapitre suivant.

C'est chez l'homme que la pathologie créée par les ultra-germes est la plus riche, car elle est moins franche chez la femme, qui est le plus souvent un porteur sain et un réservoir de virus auquel l'homme se contamine. La contamination est le plus souvent vénérienne, mais pas toujours, car nous verrons qu'il existe une porte d'entrée intestinale (syndrome conjonctivo-urétro-synovial post-entéritique) et une contamination hydrique (*Chlamydozoon oculo-genitale* des piscines).

Dès maintenant, il faut faire une remarque intéressante : quel que soit l'agent en cause (*Chlamydozoon* ou organisme L), l'allure clinique, souvent polymorphe, est toujours la même et ainsi un syndrome conjonctivo-urétro-synovial peut être dû aussi bien au *Chlamydozoon* ou aux organismes L qu'au virus de la maladie de Nicolas-Favre.

### I. — LES URÉTRITES AMICROBIENNES PRIMITIVES.

#### L'urétrite de Waelsch.

C'est une urétrite amicrobienne subaiguë primitive. Elle n'est pas rare, car Harkness [93] évalue sa fréquence à 25 % des urétrites non gonococciques. D'origine le plus

souvent vénérienne, elle peut succéder à des troubles entéritiques ou dysentériformes dans quelques cas.

*Période d'incubation.* — Elle est difficile à préciser pour de multiples raisons :

*a*) Le malade en souffre depuis si longtemps qu'il ne se rappelle pas combien de jours avant son apparition le coït suspect fut pratiqué, ou il accusa des troubles intestinaux.

*b*) Il en souffre depuis si longtemps que le début exact est oublié.

*c*) Dans d'autres cas, il y a de multiples relations sexuelles avec des partenaires différentes.

*d*) Une symptomatologie insidieuse et pauvre fait passer inaperçu le début exact.

En général, du dernier coït suspect à l'apparition de l'écoulement, on compte de quatre à trente jours, suivant les cas, en moyenne dix à quatorze jours.

S'il existe des antécédents de gonococcie, ceux-ci sont éloignés.

*Symptomatologie.* — Les signes sont habituellement négligeables. En témoignent les publications de Waelsch [207 et 208], où plus de la moitié de ses cas concernait des médecins ou des étudiants en médecine, sujets plus avertis, donc plus observateurs. Les malades non avertis ne consultent que tardivement, après plusieurs mois ou années (cinq ans dans un cas de Gay-Prieto [76]) ou quand apparaît une complication.

Les signes subjectifs sont toujours pauvres ou peu nombreux, souvent absents; ils consistent en picotements, en chatouillements le long du canal, en sensation de chaleur à la miction, mais les brûlures sont assez rares. Pollakiurie et ténesme vésical sont exceptionnels.

L'écoulement urétral est minime, surtout marqué le matin au réveil où une goutte mucopurulente laiteuse, ou séropurulente, ou simplement claire et séreuse apparaît

au méat dont les bords sont collés. Le reste de la journée, on note au maximum un léger suintement séreux; le plus souvent le méat est sec; exceptionnellement l'écoulement est purulent et le méat enflammé.

L'urine est habituellement claire ou à peine louche dans le premier verre, avec toujours des filaments plus ou moins abondants et lourds se sédimentant rapidement au fond du verre. L'urine est limpide dans le deuxième verre : si elle est trouble, il y a des complications du côté de l'urètre postérieur.

L'examen bactériologique de l'écoulement est décevant : la formule cytologique est panachée avec toujours prédominance de cellules mononuclées sur les polynucléaires, il n'y a pas d'éléments de pus et le mucus peut être abondant. On ne décèle aucun germe, ni à l'examen direct après coloration, ni à la culture sur les milieux habituels; mais, après coloration par le Giemsa, on trouve parfois des inclusions dans le cytoplasme des cellules épithéliales. La culture des organismes L se révèle positive dans 37 % des cas selon Harkness [93], 41 % selon Jones [104].

*Urétroscopie.* — Elle est intéressante car, dans 60 % des cas selon Harkness [93], elle révèle des lésions caractéristiques. Glingar [80], en 1914, notait des infiltrations diffuses ou localisées de la muqueuse avec envahissement des glandes de Littre, et l'existence de nodules grisâtres, transparents, de la taille d'une tête d'épingle à celle d'un grain de blé, situés aussi bien sur les zones infiltrées que sur les zones saines. Waelsch [209] avait vu ces aspects mais, pour lui, ils n'étaient aucunement spécifiques. D'ailleurs, dès 1881, Grünfeld [83] avait publié un cas d' « urétrite granuleuse » d'après l'aspect urétroscopique des lésions.

Plus récemment, les travaux de Harkness [93] et de Gay-Prieto [77] ont précisé l'aspect de ces lésions. Elles siègent surtout au niveau de l'urètre antérieur : il s'agit

de granulations grisâtres situées à la partie superficielle de la muqueuse, sans envahissement de la sous-muqueuse, à l'inverse de ce qu'on voit dans la gonococcie. Ces granulations ont une disposition spiralée et non circulaire comme dans la gonococcie. Entre elles, la muqueuse est enflammée et, à certains endroits, du mucopus tapisse la surface de la muqueuse et paraît sourdre des canaux des glandes de Littre. Sous l'effet du traitement, chaque granulation diminue de taille, s'aplatit, et prend l'aspect de « galets roulés par les lames » avant de disparaître. Ceci évoque de très près l'aspect du nodule trachomateux. Un autre aspect a été décrit par Harkness dans quelques rares cas : il s'agit de tumeurs rouges d'aspect spongieux situées dans l'axe de la lumière du canal.

*Evolution et pronostic.* — Sans traitement, l'urétrite dure des années entières où les phases aiguës alternent avec les périodes d'amélioration, si nettes que le malade se croit guéri. Les excès sexuels et alcooliques favorisent les reprises. Par contre, on cite des cas curieux où la survenance d'une gonococcie a entraîné, avec sa guérison, celle de l'urétrite de Waelsch.

Avec traitement, la guérison en quelques jours est la règle, mais il peut toujours survenir des récidives, qu'un nouveau traitement fera disparaître.

Le pronostic, sous réserve de complications, est excellent quant à la durée et à la guérison de l'urétrite. Du temps de Waelsch, c'était l'inverse.

*Complications.* — Elles sont plus fréquentes qu'on ne le croit généralement pour une maladie aussi bénigne (Harkness [93], Callomon [17]).

a) *Complications locales.* — Elles réalisent tous les aspects de la pathologie gonococcique : littrites, prostatites, cowpérites, bartholinites, abcès de la prostate, épididymites, rétrécissements de l'urètre, vésiculites, funiculites. Voyons les plus sérieuses, les autres étant bénignes.

Prostatite. — Elle existe dans de très nombreux cas,

27 % selon Harkness [93]. Le plus souvent, les signes sont tellement discrets qu'elle n'est pas remarquée par les malades. Rarement la prostatite évolue jusqu'à l'abcès de la prostate.

Epididymite. — Elle est assez rare et surviendrait, d'après Harkness [93], lorsque le malade a eu des rapports sexuels au cours de son urétrite, a pratiqué des exercices physiques excessifs ou a subi des traitements intempestifs (massages prostatiques, instrumentation). Rarement accompagnée d'hydrocèle inflammatoire ou d'œdème de la peau du scrotum, elle est beaucoup plus bénigne que celle qui complique une gonococcie. L'atrophie testiculaire et l'azoospermie ne se voient jamais.

Cette épididymite peut en imposer pour une épididymite tuberculeuse quand persistent assez longtemps une légère tuméfaction, une induration de la tête ou de la queue, un épaississement du déférent, mais sans nodosités, et quand l'urétrite est tellement légère qu'elle est méconnue. Hardley [89], Schlesinger [166], Mac Elligot [126] en ont fourni des exemples.

Rétrécissement de l'urètre. — Il existe, car l'urétroscopie permet de suivre son développement : une fibrose superficielle de la muqueuse développée aux points d'infiltration, entraîne la formation de lunules fibreuses et enfin d'un rétrécissement annulaire de large calibre. Harkness [93] a pu suivre ainsi l'apparition du rétrécissement chez un malade non traité avec l'accord de ce dernier.

Cette fibrose n'envahit pas d'ordinaire le tissu érectile du corps spongieux. Les cas d'induration plastique du pénis qui ont été signalés par Waelsch [209] et Gay-Prieto [77] se voient surtout dans les cas d'urétrite de Waelsch causés par le virus lymphogranulomateux.

b) *Complications à distance.* — Il s'agit de manifestations articulaires, oculaires, cutanées réalisant le classique syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter.

### Formes cliniques de l'urétrite de Waelsch.

1° *La goutte matinale chronique.* — Elle représente la forme la plus bâtarde et la plus atténuée de l'urétrite de Waelsch, ce que les malades appellent un « échauffement ». Il s'agit uniquement d'une goutte urétrale matinale qui apparaît spontanément au méat au réveil; mais, le plus souvent, son apparition est provoquée par le sujet qui exprime son canal lui-même et entretient ainsi une cause d'irritation permanente.

2° *L'urétrite de* Hecht. — Il n'y a pas lieu d'en faire une individualité clinique à part. Elle représente simplement la forme aiguë purulente de l'urétrite de Waelsch.

Elle ressemble à la gonococcie aiguë de contamination récente et c'est une surprise de ne pas y trouver de gonocoques à l'examen direct ou à la culture du pus urétral ou des filaments urinaires. Elle est moins fréquente que l'urétrite de Waelsch : 5 % des urétrites non gonococciques selon Harkness [93].

L'incubation est courte : un à trois jours.

Les signes subjectifs sont intenses : brûlures violentes à la miction, quelquefois hématurie terminale, picotements incessants toute la journée le long du canal urétral.

L'écoulement est abondant, franchement purulent, persistant toute la journée, à renforcement matinal. Le méat est rouge, enflammé, œdématié. L'urine est trouble et contient des filaments dans les deux verres, quelquefois elle est teintée de sang.

L'écoulement est amicrobien. Il révèle des inclusions après coloration au Giemsa. Les cultures d'organismes L sont positives dans 45 % des cas selon Harkness [93].

L'urétroscopie montre les mêmes lésions que dans l'urétrite de Waelsch, mais étendues à l'urètre postérieur et au *veru montanum*. Mais la sous-muqueuse peut participer

à l'infection comme dans les urétrites microbiennes banales, gonococciques ou autres.

L'évolution est courte, car l'urétrite de Hecht répond bien au traitement. Il faut craindre cependant sa transformation en urétrite de Waelsch traînante. Le pronostic est excellent sous réserve de complications.

Les complications génitales et à distance sont identiques à celles de l'urétrite de Waelsch.

Par contre, les complications urinaires sont plus fréquentes : l'urètre postérieur constamment atteint dans l'urétrite de Hecht, contribue à propager l'infection à la vessie. La cystoscopie pratiquée par Harkness dans deux cas d'urétrite de Hecht révéla une cystite aiguë généralisée qui se manifestait cliniquement par : pollakiurie, dysurie, cystalgies, douleurs mictionnelles intenses, écoulement abondant, hématurie et pyurie amicrobienne.

3° *La pyurie amicrobienne,* qui constitue pour les urologues une entité clinique bien définie, semble bien ne représenter qu'une complication locale de l'urétrite amicrobienne aiguë qui gagne l'urètre postérieur et envahit de proche en proche la vessie, y créant une cystite aiguë.

Harkness et Henderson-Begg [95] en ont isolé des organismes L dans 2 cas sur 16 (12 %).

## II. — LES URÉTRITES AMICROBIENNES SECONDAIRES.

Ce sont celles que l'on voit survenir, soit après une urétrite microbienne par des germes banaux, soit, le plus souvent, après une urétrite post-gonococcique.

Du temps des lavages, l'urétrite post-thérapeutique était qualifiée d'urétrite d'irritation. Maintenant qu'on guérit la gonococcie sans lavages, au moyen des antibiotiques, cette explication ne tient plus car, justement, le nombre de ces urétrites a augmenté.

L'explication donnée par certains auteurs, que les formes vues dans les urétrites résiduelles ne sont pas des ultra-germes, mais des formes agoniques du gonocoque, ne tient pas, car il faudrait admettre que le pouvoir pathogène a disparu en même temps que le gonocoque et, en général, les urétrites résiduelles ne sont pas contagieuses.

*Sous quels aspects se présentent les urétrites amicrobiennes post-gonococciques ?* Il y a deux circonstances bien distinctes :

1° Apparition d'une urétrite amicrobienne après une gonococcie, mais trop longtemps après pour pouvoir établir un rapport entre les deux. Il s'agit en fait de cas d'urétrites amicrobiennes primitives.

2° Les urétrites post-thérapeutiques seules posent le problème de l'association du gonocoque et des agents filtrants ou, dans le cas des organismes L, de la transformation du gonocoque en sa forme L.

Au cours du traitement d'une gonococcie aiguë par les antibiotiques, quatre éventualités peuvent survenir :

*a*) Guérison contrôlée par réactivations et cultures;

*b*) Persistance de l'écoulement et du gonocoque après échec d'un antibiotique et emploi d'un autre agent antibactérien;

*c*) Diminution de l'écoulement, mais persistance sous forme d'un suintement séropurulent amicrobien et sans gonocoque;

*d*) Guérison mais, très peu de temps après, reprise de l'écoulement séreux ou séropurulent sans gonocoque ni autres germes.

Dans ces deux derniers cas, on a trouvé les agents filtrants. Les antibiotiques ont fait disparaître le gonocoque, révélant du même coup l'ultra-germe associé.

Du temps des grands lavages, ceux-ci balayaient l'urètre de tout ce qu'il pouvait contenir d'agents infectieux : les urétrites résiduelles étaient rares. Puis les sulfamides sont arrivés avec un éventail d'action plus restreint : le nombre

de ces urétrites résiduelles a augmenté. Les antibiotiques modernes sont plus sélectifs, touchant le gonocoque et non les ultra-germes : les urétrites résiduelles sont actuellement monnaie courante. Les ultra-germes ne se sont révélés que lorsque le gonocoque a fragilisé l'urètre et disparu rapidement de la scène pathologique sous l'action des antibiotiques. Dans les cas d'urétrites résiduelles à organismes L, les traitements subis par le gonocoque ont pu, aussi, le transformer en sa forme L plus résistante, et pathogène pour une muqueuse urétrale fragilisée.

Les urétrites résiduelles amicrobiennes peuvent réaliser les mêmes aspects cliniques que les urétrites primitives, aiguës, subaiguës, chroniques. Mais dans le cas d'une goutte matinale chronique résiduelle survenue après une gonococcie franche et qui inquiète beaucoup les malades, le rôle des ultra-germes est largement contrebalancé par l'existence de certains foyers où le gonocoque a pu se retrancher : vésiculite, canal paraurétral, cavernulites prostatiques, littrites. Dans ces cas, il faut répéter les examens bactériologiques pour mettre en évidence le gonocoque et rechercher ces foyers pour les détruire. Si ces recherches sont négatives, le rôle des ultra-germes peut être envisagé.

*Les complications qui émaillent l'évolution de ces urétrites résiduelles* rentrent en grande partie dans le cadre des urétrites à inclusions, alors qu'elles sont ordinairement mises sur le compte du gonocoque.

a) *Arthrites.* — Dans toute urétrite, des fluxions articulaires se voient. Mais le rhumatisme blennorragique a perdu beaucoup de terrain depuis la découverte des urétrites à inclusions; bien sûr, le rôle du gonocoque ne saurait être contesté dans le cas d'une monoarthrite purulente fluxionnaire et ankylosante, posturétritique où, d'ailleurs, le gonocoque est facilement mis en évidence dans le pus articulaire. Mais, lorsqu'il s'agit de polyarthrites fugaces,

d'arthrites apparaissant plusieurs années après l'atteinte initiale, on ne trouve pas de gonocoque mais des ultra-germes dans l'urètre et dans le liquide synovial (Dienes [50], Warthin [212]).

b) *Conjonctivites.* — Le gonocoque est bien entendu en cause dans l'ophtalmie purulente du nouveau-né mais, dans la « conjonctivite métastatique », le gonocoque n'a jamais été mis en évidence. Par contre, les ultra-germes s'y rencontrent fréquemment.

c) *Kératodermie blennorragique.* — Le gonocoque ne se rencontre jamais dans les frottis des lésions cutanées. Dans la plupart des cas, par contre, on y rencontre les inclusions cellulaires identiques à celles des urétrites à inclusions.

Dans toutes ces manifestations, qui sont d'ailleurs insensibles à la pénicilline, active contre le gonocoque, la positivité de la gonoréaction est sans valeur, car elle montre seulement qu'il y a eu un jour gonococcie.

Toutes ces complications réalisent d'ailleurs l'ensemble clinique que l'on rencontre dans le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, syndrome que l'on voit survenir aussi comme complication des urétrites amicrobiennes à inclusions primitives.

## III. — LE SYNDROME DE FIESSINGER-LEROY-REITER.

Ce syndrome est connu à l'étranger, à tort, sous le nom de maladie de Reiter. Or, la première description clinique du syndrome postdysentérique a été faite en 1916 par Fiessinger et Leroy [69], quelques semaines avant la description de Reiter [157]. D'autre part, celui-ci n'a pas su rattacher le syndrome aux troubles dysentériques qui précèdent son apparition et l'attribue à un spirochète spécial, *Spirochaetosis arthritica*, qu'il a isolé du sang de son unique malade et qui n'a jamais été retrouvé depuis. Par contre, la publication des auteurs français concerne

4 cas de la maladie qu'ils ont de suite rattachée à une dysenterie épidémique qui sévissait alors aux armées.

Mais ce syndrome peut apparaître aussi à la suite de manifestations urétritiques sans dysenterie et reconnaître une origine vénérienne. Launois en 1899 [121] en a décrit un cas. Mais la parenté de la description du syndrome vénérien revient à Brodie [15] qui, en 1818, a publié les premiers cas.

Depuis 1916, les travaux et hypothèses cliniques, bactériologiques, étiologiques, pathogéniques sont légion et une revue actuelle de tous ces travaux nécessiterait un volume entier. Citons les plus récentes mises au point sur la question : elles émanent de Touraine et Ruel [195], de Harkness [93], de Marche [127]. La plus récente est celle de Daguet [28], en 1952, qui met l'accent sur les conceptions pathogéniques nouvelles, que la connaissance des ultragermes des urétrites à inclusions a permis de préciser, et comporte une importante bibliographie.

Nous nous contenterons de passer rapidement en revue les principaux aspects cliniques du syndrome.

### A. - La Triade classique.

*L'urétrite* revêt les types d'urétrites amicrobiennes précédemment décrits, avec les mêmes complications de voisinage, mais une plus grande fréquence des complications urinaires sur les complications génitales.

*La conjonctivite* est banale : c'est une scléro-conjonctivite. Elle peut se compliquer d'iritis, de kératite, d'irido-cyclite, d'épisclérite, d'ulcère de la cornée.

*L'arthrite* revêt tous les types, depuis la simple arthralgie jusqu'à l'arthrite plastique ankylosante. Le plus souvent, il s'agit d'arthralgies mobiles et fugaces et de polyarthrites fluxionnaires qui leur font suite et qui sont localisées aux grosses articulations. On peut noter des cas de synovite, bursite, myosite, ténosynovite.

### B. - Le retentissement général.

*La pyrexie est habituelle* et peut s'accompagner d'asthénie, d'accélération de la vitesse de sédimentation globulaire, de splénomégalie, de lymphadénopathie.

### C. - Manifestations concomitantes.

a) *Cutanées :* il s'agit surtout de kératodermie dite blennorragique, affectant le type de cônes cornés ou de semelles plantaires. Divers types d'éruptions et d'érythèmes ont été signalés.

b) *Muqueuses :* ulcérations buccales, vulvaires, anales, mais surtout balanite circinée et érosive.

c) *Digestives :* troubles entéritiques d'intensité variable, souvent dysentériformes.

d) *Cardiaques :* elles sont variées et rares, inconnues en France.

e) *Pulmonaires :* inconnues à l'étranger, elles ont été signalées par Thiers et Pinet [186] en France.

### D. - Formes cliniques.

Elles sont multiples suivant l'intensité des symptômes, leur association, leur ordre d'apparition et leur évolution. Citons la plus intéressante : le syndrome de Vidal et Jacquet réalisant l'association de lésions cutanées et de manifestations articulaires post-urétritiques.

Au point de vue étiologique et pathogénique, tous les agents des urétrites à inclusions *(Chlamydozoon oculogenitale,* virus lymphogranulomateux, organismes L) ont été rencontrés dans des cas typiques de syndrome, surtout les organismes L. Après l'étude de ces organismes, nous verrons comment on peut concevoir leur rôle dans la pathogénie des syndromes. S'ils n'expliquent pas tous les cas, ils en expliquent une bonne partie.

# CHAPITRE II

## ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE

Nombreux sont les agents infectieux mis en cause pour expliquer l'étiologie des urétrites amicrobiennes, mais peu semblent avoir vraiment un rôle certain.

### I. — VIRUS DIVERS.

#### A. - Virus ourlien.

Son rôle a été avancé par Satler en 1919. Coutts en 1948 [26] a publié plusieurs cas d'urétrites amicrobiennes chez des hommes dont les enfants étaient atteints de parotidites ourliennes.

#### B. - Virus de la dengue.

Weyrauch et Gass en 1946 [217] ont montré que des troubles urétraux pouvaient survivre isolément à l'affection générale.

#### C. - Virus de l'herpès.

Les cas d'urétrites herpétiques sont bien connus, alternant avec des poussées d'herpès à vésicules visibles. Nicolas, Gaté et Papacostas en ont fourni des exemples [143]. Ces cas restent isolés et peu fréquents.

## II. — VIRUS LYMPHOGRANULOMATEUX.

Son rôle mérite d'être pris en considération. C'est un virus voisin de la psittacose et du trachome. Il appartient au groupe des *Chlamydozoaceae* et au genre *Miyagawanella*. Il se présente sous la forme d'inclusions et a été mis en évidence par Favre en 1923 [68], Gamma en 1924 [75], Gay-Prieto en 1927 [76] et surtout par Miyagawa et coll. en 1935 [136].

Peut-on lui attribuer un rôle pathogène dans les urétrites amicrobiennes ? Il faut distinguer deux cas :

1° *On ne peut mettre en doute l'origine lymphogranulomateuse de l'urétrite quand celle-ci est accompagnée de manifestations typiques de cette affection.* L'urétrite associée à une adénopathie iliaque profonde ou à des manifestations plus étendues de la maladie de Nicolas-Favre est connue depuis les travaux de Hellerström [99], Coutts et Banderas-Bianchi [27], Weissembach et coll. [216], Pollak [149], Touraine et Vialatte [194], Banciu et coll. [2]. L'examen de la conjointe permet souvent de trouver chez elle un esthiomène (Grupper [84]). Très souvent, cette urétrite est accompagnée d'œdème préputial et de lymphangite dorsale de la verge, signes caractéristiques pour Chevallier et Bernard [23] et pour Coutts [25]. Elle entraîne des complications : périurétrite nodulaire, rétrécissement urétral (Leinert [123], Kleeberg [109]); orchiépididymite avec sclérose et azoospermie (Bizzozero et Midana [8], Coutts [25]); surtout induration plastique du pénis : Gay-Prieto [77] sur 51 malades atteints d'urétrites amicrobiennes a trouvé 4 fois cette complication; 4 fois l'urétroscopie a montré l'existence d'une infiltration molle d'Oberlaender au niveau de l'induration et le microscope a permis de retrouver les caractères histologiques de la maladie de Nicolas et Favre.

2° *Au contraire, quand l'urétrite est isolée, sa nature lymphogranulomateuse n'est pas évidente.* Chez ces malades, en effet, la réaction de Frei effectuée avec les antigènes ganglionnaires ou simiens est négative. Mais Kleeberg [109] a obtenu des intra-dermo-réactions positives, chez des sujets connus comme atteints de maladie de Nicolas-Favre caractérisée, en se servant du pus urétral d'un malade porteur d'une urétrite amicrobienne.

Voici la technique de préparation de l'antigène pour cette réaction de Frei croisée (Kleeberg [109], Bizzozero et Midana [8]) : on prélève soit les premiers centimètres cubes d'urine contenant les filaments, soit la goutte matinale. On dilue dans du sérum physiologique; centrifugation à 3.000 tours et triple lavage en solution physiologique suivi chaque fois d'une nouvelle centrifugation du résidu du fond de l'éprouvette. La concentration finale est de ramener les 5 $cm^3$ d'urine à 1 $cm^3$ d'antigène; tyndallisation à 60° pendant deux jours consécutifs. Conserver à la glacière. La dose à injecter dans le derme est de 1/10 $cm^3$.

Cette expérience a été vérifiée par Frei, Wiese et Klestadt [73], Kalz [107], Fahlbusch et Zierl [66], Beczeny [4], Bizzozero et Franchi [7]. Bizzozero et Midana [8], dans 18 cas d'urétrite de Waelsch, ont fait la réaction de Frei directe : ils ont obtenu 15 réponses positives mais faiblement. Mais avec le pus urétral, ils préparent un antigène qu'ils injectent dans le derme de sujets sains (réaction négative) et de sujets poradéniques avoués (résultat positif). Cet antigène semble se montrer assez spécifique, d'après le tableau donné par ces auteurs. Pour eux, la réaction de Frei directe est négative ou faiblement positive, parce que les lésions urétrales sont superficielles. Dans les formes classiques, buboniques de la maladie, on sait que la réaction de Frei ne devient positive que quand la peau au regard du ganglion enflammé rougit, s'infiltre et participe elle aussi à l'infection lymphogranulomateuse.

Dans les urétrites isolées, il n'est pas surprenant que la réaction directe soit négative.

Williams [220], dans 19 cas d'urétrite de Waelsch, a trouvé des inclusions qui, pour lui, sont des corps de Miyagawa. Mais les inclusions de tout le groupe *Chlamydozoaceae* sont morphologiquement indistinguables entre elles. Dans ces 19 cas, d'ailleurs, la réaction de Frei directe et croisée ne fut pas pratiquée.

Grupper [85] publie 9 cas d'urétrite de Waelsch qui, pour lui, sont lymphogranulomateux, car la réaction de Frei croisée a été positive; l'aspect endoscopique des lésions urétrales revêtait le type d'infiltration molle sur une muqueuse rouge-violacée, œdématiée, dépolie et surtout parsemée de granulations avec un réticulum blanchâtre, nacré, coexistant dans les régions les plus enflammées avec des érosions rouge sombre; ces lésions, à la fois érosives et blanchâtres, en pointillé ou en réticulum, sont semblables à celles que l'on découvre à l'endoscopie anorectale dans les formes de début de la maladie de Nicolas-Favre. Mais l'inoculation du matériel pathologique aux animaux réceptifs, cobaye, souris et singe, a été négative.

Frei, Wiese et Klestadt [73] avaient tenté de même sans succès l'inoculation au singe de la sécrétion urétrale.

Bizzozero et Midana [8] ont démontré expérimentalement la transmissibilité de l'urétrite : en injectant par la voie endo-urétrale une dilution en sérum physiologique de pus de nature sûrement poradénitique, puisqu'il donnait une réaction de Frei positive croisée, ils ont obtenu une urétrite présentant les mêmes caractères que celle du donneur.

Une preuve plus intéressante a été fournie par Hellerström [100], qui a réussi à déterminer chez l'homme une maladie de Nicolas-Favre par inoculation urétrale. Mais ceci prouve que l'urètre peut être une porte d'entrée du virus, non que celui-ci peut donner une urétrite amicrobienne isolée.

Enfin, Harkness et Bedson [92], dans 20 cas d'urétrite de Waelsch, pratiquent la réaction de fixation du complément; 3 fois elle s'avère positive à des concentrations de 1/16 à 1/24. Dans ces 3 cas, la réaction de Frei était négative. Mais il ne faut pas oublier qu'il existe des réactions croisées à l'intérieur du groupe psittacose et le résultat peut venir autant du *Chlamydozoon oculo-genitale* que du virus lymphogranulomateux, et ceci enlève toute valeur à ces réactions.

En définitive, « il faut d'ailleurs remarquer que si le virus lymphogranulomateux était une cause fréquente d'urétrites amicrobiennes, les cas de maladie de Nicolas-Favre plus caractérisés devraient être aussi fréquents. Or, cette maladie a pratiquement disparu de nos consultations. Il n'y a donc qu'une fragile présomption que le virus lymphogranulomateux puisse être la cause de certaines urétrites amicrobiennes. » (Durel et coll. [56].)

## III. — LE *CHLAMYDOZOON OCULO-GENITALE*.

Le *Chlamydozoon oculo-genitale* est un virus de la famille des *Chlamydozoaceae*. Dans la classification de Levaditi, il entre dans le groupe des virus endothéliomésodermotropes, à côté des virus de la maladie de Nicolas-Favre, de l'ornithose, de la psittacose, du trachome et de la lymphoréticulose bénigne d'inoculation de Mollaret et Reilly, ou maladie des griffes du chat.

D'après Moshowsky, il fait partie des ectodermoépithélioses localisées aux muqueuses, classe qui comprend aussi les virus de la conjonctivite des moutons, des bovidés, du trachome.

### A. - Morphologie. - Caractères. - Cycle évolutif.

Il s'agit d'un gros virus dont la taille a été évaluée de 150 à 450 mμ. Il est morphologiquement indistinguable des virus du même groupe. Il est composé de corps élémen-

taires et de corps initiaux, parasites obligatoires d'une cellule vivante, colorables sur les frottis urétraux, cervicaux, conjonctivaux, et même de vésicules de kératodermie blennorragique (Harkness) par les méthodes de Giemsa ou de Macchiavello. Il est filtrable et ultrafiltrable; il traverse les bougies Berkefeld V. L'élément figuré, visible au microscope ordinaire à un très fort grossissement (× 1.200 à 1.500), se présente sous la forme, soit de corpuscules élémentaires de 150 à 300 mμ décrits par Thygeson [188], éléments à maturité, soit de corps initiaux de 300 à 450 mμ décrits par Lindner [124-125], éléments jeunes; les corpuscules apparaissent inclus dans le cytoplasme des cellules épithéliales ou libres dans l'exsudat urétral ou conjonctival.

La première phase du cycle est le corpuscule élémentaire qui se trouve soit intra, soit extracellulaire.

*Extracellulaire,* il existe certainement, mais Lindner [125], Weiss [215] et d'autres pensent que sa reconnaissance est difficile.

*Intracellulaire :* deux positions sont possibles, près ou loin du noyau, positions qui vont déterminer l'aspect des stades ultérieurs. Ce corpuscule élémentaire est franchement azurophile. En grossissant, il prend l'aspect d'un petit disque homogène qui apparaît, coloré au Giemsa, en bleu entouré d'un halo clair qui le fait se détacher nettement du protoplasme. On peut en trouver plusieurs dans la même cellule. Par segmentation du corpuscule élémentaire, va naître la colonie de corps initiaux qui, colorés au Giemsa, apparaissent sous forme de granules rouge-pourpre entourés d'un halo clair. Cette colonie sera en forme de masse ronde si le corpuscule est loin du noyau, de croissant paranucléaire (aspect typique) s'il est adjacent au noyau. Ce croissant peut se mouler sur le noyau ou au contraire lui imprimer son empreinte. De toute façon il en reste séparé par un espace clair et apparaît toujours en pourpre plus clair que le noyau. Tous les grains qui

composent une colonie de corps initiaux sont égaux entre eux et nettement visibles. Il peut exister de petites irrégularités de taille entre les grains de deux colonies différentes, mais jamais entre deux grains de la même colonie. Tout ceci est important pour le diagnostic bactériologique.

La colonie de corps initiaux finit par envahir complètement le cytoplasme cellulaire qui éclate, libérant ainsi pour un nouveau cycle les granules élémentaires.

La durée d'un cycle est de quatre à cinq semaines. Si l'on peut suivre un malade pendant ce temps, on peut retrouver tous les stades en effectuant les prélèvements tous les cinq ou six jours.

Les inclusions cellulaires que l'on observe représentent-elles la réaction cellulaire à la présence du virus ou une colonie intra-cellulaire de ce dernier ? Les études histochimiques des inclusions sont en faveur de cette deuxième hypothèse. Siboulet et coll. [170] ont montré que les corpuscules élémentaires avaient une réaction de Feulgen positive traduisant la présence d'acide thymonucléique caractéristique des structures nucléaires. Leber et Von Prowazeck ont montré depuis longtemps qu'on colore avec une solution iodo-iodurée une zone rouge-brun autour des inclusions du trachome, ce qui permet de les rendre plus visibles par contraste. La réaction de Rice permet de mettre en évidence cette « matrice glucidique » et de différencier les inclusions des bactéries phagocytées, des débris nucléaires et autres artefacts. Cette gaine glucidique a été retrouvée par Thygeson [189], par Siboulet et coll. [170] autour des inclusions du *Chlamydozoon oculo-genitale*, alors qu'elle serait absente dans les inclusions de la psittacose et de la lymphogranulomatose. Ces réactions chimiques des corps inclus évoquent donc bien une structure organisée, avec, semble-t-il, un appareil nucléaire, et cette notion est conforme aux données de la microscopie électronique sur les *Chlamydozoaceae*.

### B. - Culture.

Le *Chlamydozoon oculo-genitale* ne cultive que dans les cellules vivantes: sur la conjonctive du singe (Lindner [125]); sur le col utérin du babouin (Braley [12]); sur la conjonctive de l'homme (Wolfrum [222], Taborisky [178], Thygeson [188]); des essais de culture sur membrane chorio-allantoïdienne d'embryon de poulet ont été tentés par Johnston et Mac Ewin [103] en 1945 sans succès. Repris récemment par Buttle *(in* Siboulet [169]), ces essais, ainsi que d'autres sur le cerveau de jeunes souris, n'ont pas donné de bons résultats.

### C. - Rôle pathogène du virus.

*Il est l'agent des conjonctivites, urétrites et cervicites à inclusions.* Stargardt [176] et Schneichler [167] en 1909 furent les premiers à décrire des inclusions dans les cas d'ophtalmie amicrobienne des nouveau-nés. Lindner [124] confirme le fait et est le premier à décrire des inclusions identiques dans des cas d'urétrites amicrobiennes. Halberstaedter et Von Prowazek [87], Heymann [101] établissent la relation entre l'urétrite et la conjonctivite à inclusions. Fritsch, Hofstatter et Lindner [74] montrent l'association dans l'ophtalmie du nouveau-né du gonocoque et du virus. Siebert [171], Scherber [165] apportent de nouveaux exemples d'urétrites à inclusions. Thygeson [187], Thygeson et Mengert [190], Thygeson et Stone [191], Sorsby, Hoffa et Young [175], Harrison et Worms [107], apportent tous des exemples de cervicites, urétrites et conjonctivites à inclusions et démontrent les rapports qui les unissent. Johnston et Mac Ewin [103] sont les premiers à signaler l'association du *Chlamydozoon* aux organismes L dans les cas d'urétrites amicrobiennes. Hamburger [88] et Braley [11] démontrent la présence du virus dans les cellules de l'épithélium vaginal. Harkness [91]

démontre la présence d'inclusions dans les cellules urétrales et conjonctivales de plusieurs cas de syndrome de Reiter et dans les lésions cutanées de kératodermie blennorragique. Récemment, Durel et collaborateurs [56, 57 et 59], Siboulet et collaborateurs [169 et 170] ont publié les premiers cas français d'urétrites à *Chlamydozoon.*

*La conjonctivite des piscines* reconnaît le *Chlamydozoon* comme étiologie; Julianelle [105] en a fourni des exemples. Durel, Offret et Siboulet [55] ont rencontré, chez plusieurs malades atteints de conjonctivite folliculaire type piscine, les mêmes inclusions dans les cellules épithéliales de l'urètre et de la conjonctive. Ceci n'est pas pour surprendre, car le *Chlamydozoon* est voisin de l'agent du trachome et la conjonctivite des piscines est une conjonctivite folliculaire rappelant en certains points le trachome.

*Ainsi, le virus est présent dans trois affections qui offrent entre elles des rapports étroits. Mais est-il vraiment pathogène ?* Les expériences d'inoculation à l'homme et aux animaux (seul le singe est réceptif) tendent à le démontrer. Fritsch, Hofstatter et Lindner [74] inoculent le pus urétral d'un homme souffrant d'urétrite de Waelsch, et contenant des inclusions, dans la conjonctive du singe. Après une incubation de trois à onze jours, le singe est atteint de conjonctivite : celle-ci est transmissible de singe à singe indéfiniment, en série. Les sécrétions conjonctivales renferment des inclusions. Des résultats identiques sont obtenus par l'inoculation des sécrétions vaginales et cervicales d'une femme dont le nouveau-né était atteint d'ophtalmie amicrobienne à inclusions et par l'inoculation du pus oculaire de l'enfant.

Braley [12] inocule le col utérin du babouin femelle avec les sécrétions conjonctivales d'un sujet atteint de conjonctivite à inclusions. Les cellules cervicales montrèrent des inclusions.

Wolfrum [222], Gebb [79], Taboriski [178], Thyge-

son [188], réussirent par inoculation à créer une conjonctivite à inclusions chez l'homme. Thygeson [188], Thygeson et Mengert [190] obtiennent par deux fois une conjonctivite de l'œil resté sain en lui transmettant le pus de l'œil malade.

Aust [1], James [102] et Thygeson [188] démontrent que les femmes souffrant de cervicites à inclusions peuvent infecter directement leurs propres yeux avec le virus, mais pour Harkness [93] ces conjonctivites peuvent tout aussi bien apparaître comme complications métastatiques, comme par exemple dans le syndrome de Reiter.

Des contaminations accidentelles ont pu être observées dans deux cas démontrant la haute contagiosité du virus. Thygeson et Mengert [190] rapportent le cas d'un gynécologue dont l'œil fut infecté par la projection de sang au cours d'une opération de dilatation cervicale suivie de curettage utérin et qui présenta une conjonctivite. Julianelle [105] cite le cas d'une infirmière qui soignait un enfant atteint de conjonctivite à inclusions et dont les yeux reçurent des sécrétions conjonctivales, et qui présenta une conjonctivite. Dans ces deux cas, le traitement prophylactique habituel fut appliqué immédiatement mais sans succès.

La filtration du matériel d'inoculation (exsudats urétraux, cervicaux ou conjonctivaux) à travers les filtres bactériologiques n'atténue pas le pouvoir infectant pour l'homme et pour les animaux : Gebb [79], Thygeson [188], Tilden et Gifford [192], Julianelle et collaborateurs [106] en ont fourni des exemples.

Une autre preuve du rôle pathogène du virus est fourni par le fait qu'il n'a jamais été rencontré dans les cellules épithéliales, cervicales, conjonctivales et urétrales de sujets sains. Ce qui pourrait surprendre c'est la rareté des cellules parasitées sur une même lame, mais ce fait est assez courant en virologie.

Il manque cependant la preuve flagrante du pouvoir

pathogène de ce virus dans les urétrites amicrobiennes : on n'a jamais pu déterminer expérimentalement une urétrite en inoculant un filtrat de pus urétral supposé infecté, où on avait trouvé des inclusions typiques du *Chlamydozoon*.

### D. - Transmission du virus.

Le passage du virus de la femme à l'homme se fait pendant les rapports sexuels, surtout si ceux-ci ont lieu au cours des jours précédant ou suivant les règles. Les partenaires des hommes présentant une urétrite à inclusions souffrent souvent de cervicites à inclusions ou, si elles paraissent indemnes, montrent des inclusions dans leurs cellules cervicales ou vaginales.

La transmission du virus de la mère à l'enfant se fait au moment de l'accouchement, pendant le passage de la tête dans les voies génitales maternelles infectées.

La conjonctivite des piscines, et parfois même une urétrite, peuvent être contractées au cours d'un bain dans une eau où se baignent des femmes atteintes de cervicites à inclusions, ou plus probablement dans une eau souillée par l'urine de baigneurs des deux sexes et atteints de cervicites, d'urétrites ou de conjonctivites à inclusions.

De l'urètre ou de la conjonctive, le virus pourra envahir l'organisme et créer le syndrome de Reiter qui reconnaît ainsi, dans les cas où l'on trouve le *Chlamydozoon*, une origine vénérienne ou hydrique.

## IV. — *PLEUROPNEUMONIA* ET ORGANISMES L.

A côté des urétrites à virus, on a isolé dans les urétrites et les conjonctivites amicrobiennes des agents filtrants, intermédiaires entre les bactéries et les virus, possédant toutes les caractéristiques biologiques de l'agent de la péripneumonie des Bovidés, découvert en 1898 par Nocard et Roux [144] et de celui de l'agalaxie contagieuse des

ovins et des caprins découvert en 1923 par Bridre et Donarien [13], ainsi que d'agents du même type retrouvés chez divers animaux (chien, chat, souris, volailles, embryon de poulet), chez l'homme, et même dans le sol, les eaux d'égouts, le fumier et les gadoues. De semblables agents ont été aussi isolés des cas de pyurie amicrobienne, de syndrome conjonctivo-urétro-synovial, de rhumatisme pseudo-infectieux cryptogénétique, de kératodermie dite blennorragique, et même du rhinopharynx d'individus normaux. L'on fut ainsi conduit à admettre l'existence de germes du groupe *Pleuropneumonia* pathogènes pour l'homme.

Cependant, la question se complique par la connaissance de faits nouveaux découverts à la suite de Klieneberger. En 1935, cet auteur [110] montre que, dans certaines conditions, le *Streptobacillus moniliformis* peut prendre un aspect qui simule entièrement celui des agents du groupe *Pleuropneumonia :* elle appelle ces nouveaux inframicrobes *Listeria,* du nom de l'Institut Lister où elle travaillait. Ce nom n'a pas prévalu parce qu'on risquait la confusion avec le groupe *Listeria* déjà bien connu. Depuis, on s'est aperçu que presque tous les microbes pouvaient produire de sembles organismes. Ceux-ci sont désignés sous le terme d' « organismes L » par abréviation de P. P. L. O. *(Pleuropneumonia like organisms).*

Devant ces faits troublants, l'identification des ultragermes isolés des cas pathologiques aux *Pleuropneumonia* est remise en question. S'agit-il de *Pleuropneumonia* authentiques, germes bien déterminés, ou de formes L, formes transitoires d'un cycle bactérien jusqu'alors ignoré ? Ou les deux se conjuguent-ils pour donner une partie de la pathologie uro-génitale ? La réponse commence à peine à être entrevue.

A. - Les « Pleuropneumonia ».

a) *La position du groupe en microbiologie* est mal définie. Nowak [146], Turner [206], Klieneberger [111], Ledingham [122], Sabin [160] refusent de les placer dans les bactéries ordinaires et en font un groupe à part qu'ils dénomment différemment. Dienes [34] et les auteurs actuels tendent à en faire un groupe microbien banal ne se différenciant des autres que par la taille des germes qui le composent.

b) *Caractères généraux des « Pleuropneumonia ».* — Ce sont des micro-organismes intermédiaires aux bactéries et aux virus; comme les virus ils filtrent à travers les bougies Chamberland et Berkefeld; comme les bactéries ils cultivent sur des milieux non vivants.

c) *Morphologie.* — Le corps élémentaire est un petit bacille de 125 à 250 mμ d'où sa filtrabilité et son ultrafiltrabilité (Edward et Findlay [62]), Gram négatif, à coloration bipolaire. Il se colore bien par les colorants cytologiques (Giemsa), mal par les colorants bactériologiques (Gram). Cette forme, si elle est fréquente, est loin d'être la seule. De multiples formes ont été décrites qui ne correspondent pour la plupart qu'à la détérioration des formes plus simples au cours des manipulations. La forme granulaire, la forme filamenteuse, la forme globuleuse géante amiboïde paraissent les plus constantes. On voit apparaître ici deux caractères fondamentaux des *Pleuropneumonia :* leur polymorphisme et leur fragilité à la distorsion.

d) *Cultures.* — La culture des *Pleuropneumonia* est facile sur des milieux enrichis de sang, sérum ou ascite, nécessairement pour tous les germes du groupe, sauf pour ceux isolés du sol, des fumiers et des eaux d'égout. En milieu solide, l'aspect est typique : il s'agit de microcolonies de 0,5 à 1 mm. de diamètre, très nombreuses et évoquant

l'image d'un clou enchâssé dans la gélose, dont la tête est coiffée d'un mamelon, si la culture a été faite en aérobiose. Il existe des colonies S. et R. Les *Pleuropneumonia* sont anaérobies facultatifs dans l'ensemble, mais il existe quelques races anaérobies strictes. La température optimum est de 37°, le *p*H de 7,5 à 8,2.

e) *Cycle évolutif.* — Il s'effectue selon plusieurs modalités.

α) Reproduction par bourgeonnement (Turner [205], Tang et coll. [179]). Le granule élémentaire produit par augmentation de volume un sphérule qui bourgeonne. Les bourgeons sont rattachés au sphérule par des filaments. Ceux-ci se rompent et le bourgeon constitue un nouveau granule élémentaire, ou bien les filaments se ramifient en mycélium qui se condense en certains points sous l'aspect de granules. Ceux-ci sont libérés par rupture des filaments.

β) Reproduction par formation de corps nucléés (Tang [180]). Le sphérule ne bourgeonne pas, mais augmente de volume, s'entourant d'une masse chromatique pseudo-protoplasmique qui se remplit de granules élémentaires. L'éclatement du corps amiboïde nucléé libère les granules.

γ) Reproduction par autolyse de formes rondes (Dienes [34]). Les formes bacillaires ou filamenteuses augmentent de volume et s'autolysent. Plusieurs formes rondes autolysées entrent en coalescence, donnant une ampoule qui se remplit de granules. Ceux-ci sont libérés par éclatement de l'ampoule. Ce mode évoque tout à fait, pour Dienes, l'aspect d'un processus sexuel.

f) *Résistance.* — S'il existe une fragilité extrême à la distorsion et aux agents mécaniques, la résistance aux agents physiques est assez importante. Priestley [154] en a apporté la démonstration.

g) *Propriétés sérologiques.* — Les *Pleuropneumonia*

sont doués de propriétés antigéniques faibles mais réelles, ce qui a permis une identification poussée des espèces animales. Campbell [18-19], Sabin [159], Edward [61], Priestley [155] se sont intéressés particulièrement à cette étude. Chez l'homme, toutes les tentatives pour mettre au point une réaction sérologique spécifique des *Pleuropneumonia* humains ont échoué.

h) *Les différentes espèces du groupe et leur pouvoir pathogène.* — La classification des multiples races et espèces isolées chez les animaux et l'étude de leur pouvoir pathogène sont du domaine de la bactériologie et de la médecine vétérinaires. Borel [10] a publié un important travail faisant le point de la question. Edward [62] a apporté les moyens de diagnostic bactériologique entre toutes les espèces de *Pleuropneumonia* humains et animaux et entre les formes L des bactéries. L'étude des *Pleuropneumonia* humains interfère avec celle des formes L des bactéries que nous allons maintenant envisager.

### B. - Les formes L des bactéries.

a) *Conditions d'obtention des formes L.* — Tulasne [201] a précisé les différentes conditions nécessaires à l'obtention des formes L : conditions tenant à la bactérie d'origine, conditions tenant au milieu de culture, consistance, *p*H, humidité, aérobiose et anaérobiose, composition du milieu, conditions de la culture.

Les facteurs de départ et les facteurs de croissance ont été étudiés par Beveridge [5], Klieneberger [111], Edward [60], Tulasne [202], Edward et Fitzgerald [64], Priestley et White [156]. Tulasne [201] et Klieneberger-Nobel [116] ont précisé les techniques d'étude des formes L; Tulasne, Vendrely, Minck et Muller [202] ont apporté une technique de culture des formes L en milieu liquide sous forme de voile qui permet d'obtenir une grande quantité de matériel disponible pour l'expérimentation.

b) *Facteurs favorisant la transformation bactéries en formes L* et inhibant la pousse des bactéries pour permettre une culture pure des formes L. Si chez certaines espèces bactériennes, les formes L apparaissent spontanément, la plupart des bactéries requièrent pour leur phase L des conditions de culture spéciales; ces facteurs sont aussi utiles dans les cas où les formes L apparaissent spontanément, pour inhiber l'envahissement de la culture L par les bactéries normales.

— Les agents physiques : le froid a permis à Klieneberger-Nobel [118] d'obtenir des formes L chez *Proteus vulgaris* et à Wittler [221] chez *Haemophilus pertussis*. Les rayons X ont permis à Tulasne [196-197] de faire apparaître des formes L à partir de *Proteus vulgaris*.

— Les antibiotiques : la pénicilline est l'agent le plus employé pour provoquer l'apparition des formes L. Elle a été employée et étudiée par Pierce [148], Powell et Rice [152], Dienes [40 et 41], Tulasne [200] et de nombreux auteurs. La chloromycétine a permis à Carrère, Roux et Dautheribes [20] d'obtenir des formes L de *Proteus mirabilis, Alcaligenes faecalis, Salmonella typhosa*.

— Les agents chimiques : certains ont permis l'isolement de formes L : la carboxyméthoxylamine pour Favour [67] et Dienes [52], le glycocolle pour Gordon [65], le monochlorhydrate d'arginine pour Wittler [221].

— Les colorants : le cristal violet et l'acriflavine pour Ephrussi (65).

— Les agents biologiques : le simple vieillissement pour Wittler [221], les antisérums pour Dienes et coll. [52], les phages pour Klieneberger-Nobel [117], pour Nelson et Pickett [142].

— Le simple contact entre les bactéries et les liquides de l'organisme peut permettre l'apparition des formes L de ces bactéries *in vivo* : Dolman et Chang [54], Carrère et Roux [21] en ont apporté des exemples.

Ainsi, la plupart des agents, mettant en souffrance les bactéries, font apparaître des formes L.

c) *Bactéries susceptibles de donner des formes L.* — Théoriquement, toutes les bactéries peuvent donner des formes L. Cependant, celles-ci apparaissent le plus souvent chez des bactéries ayant une tendance naturelle à s'autolyser facilement, spontanément. L'énumération de toutes les bactéries qui ont été jusqu'à présent transformées en formes L serait fastidieuse. Tulasne [201], Borel [10], Dienes [53] ont cité dans leurs publications les principales.

d) *La phase L dans le cycle des bactéries.*

α) Transformation bactérie en forme L. — Les exemples les plus intéressants sont donnés dans les travaux de Klieneberger-Nobel [110, 111, 113, 115, 117], de Dienes [30, 32, 33, 37, 39, 40, 41, 43, 45, 46, 47, 52], de Tulasne [198, 199].

β) Réversion des formes L en formes bactériennes normales. — Dienes [29, 30, 35, 36, 38, 42], Heilman [98], Tulasne [199, 202] en ont montré des exemples. La réversion ne peut se produire qu'en milieu sans pénicilline si celle-ci avait été utilisée pour la transformation bactérie en forme L. Le seul facteur connu, susceptible de favoriser cette réversion est le thioglycolate de sodium (Dienes [44]).

*De tous ces travaux, il faut retenir* que les différentes transformations passent à un certain moment par un stade appelé par Tulasne « corps globuleux », par Dienes « large body » : c'est une masse protoplasmique de 5 à 25 μ suivant son âge, tantôt pleine de matière nucléaire, tantôt vacuolisée et bourrée de granulations élémentaires suivant l'étape de son évolution.

Ce corps globuleux possède une double potentialité. Suivant les conditions dans lesquelles il est placé il peut

produire une forme L à partir d'une bactérie, ou une bactérie à partir d'une forme L. Dans certaines circonstances, les unes connues, les autres inconnues, il peut perdre l'une ou l'autre de ces potentialités. Il peut en particulier perdre la propriété de reproduire des bactéries normales qui restent alors définitivement fixées sous leur forme L. Tout se passe comme s'il y avait eu mutation. Les formes L sont devenues irréversibles. Ainsi Patocha et Suchanova [147] ont montré que les formes L d'*Haemophilus suis* et d'*Haemophilus haemolyticus* obtenues sous l'influence de la pénicilline, ne montrent aucun retour à la forme bactérienne normale même après vingt passages sur milieu non pénicilliné.

e) *Reproduction et cycle évolutif des formes L.* — Ils s'accomplissent suivant deux modalités :

α) Modalité la plus habituelle. – Le corps élémentaire produit un corps globuleux par augmentation de volume. La substance nucléaire de celui-ci se fragmente en granules multiples contenus ou non dans des vacuoles. La rupture des vacuoles ou la destruction du corps globuleux libère les granules pour un nouveau cycle.

β) Scissiparité. — Elle a été confirmée grâce au microscope électronique. Smith et coll. [173], Tulasne et coll. [203] ont vu des chaînettes de granulations, encore quelquefois adhérentes entre elles par un petit pont composé d'une substance opaque aux électrons, donc vraisemblablement de nature cytoplasmique.

f) *Caractères morphologiques et culturaux.*

α) En milieu liquide, les formes L apparaissent polymorphes : granulations élémentaires, les unes libres, les autres enfermées dans des vacuoles à l'intérieur des corps globuleux; filaments très ténus à la limite de la visibilité, avec des renflements en grains de chapelet, formant une trame serrée englobant dans ses mailles corps globuleux

et granules élémentaires. Ces formes sont très fragiles et toutes les autres formes décrites (elles sont multiples) ne correspondent probablement qu'à des distorsions des trois formes précédentes au cours des manipulations.

$\beta$) Sur milieu solide, les colonies sont naines, microscopiques, ne dépassant pas 1 mm. de diamètre. Leur centre est incrusté dans la gélose comme un clou; il est très dense et mamelonné; il est constitué de granulations élémentaires; à la périphérie de la colonie, on rencontre surtout des corps globuleux et tous les éléments intermédiaires du cycle évolutif des formes L.

On observe des microcolonies du type R (les seules pathogènes pour certains auteurs) et du type S. (Voir planche I, microphotographies 1 et 2).

On observe, avec les formes L de certaines bactéries, une dissociation des microcolonies en type A et type B; Dienes [44, 46], pour les formes L de *Proteus*, Minck [132, 135], pour le vibrion cholérique, en ont fourni des exemples. Les colonies A n'exigent pas l'adjonction de pénicilline au milieu, leur taille est petite, 0,3 mm., leur pousse est confluente. Les colonies B ont des caractères inverses. Les colonies A peuvent devenir irréversibles en bactéries normales après un certain nombre de repiquages. Dans le cas des bactéries ne donnant pas cette dissociation (salmonelles, gonocoques), c'est toujours le type A qu'on obtient.

g) *Filtrabilité et dimensions des formes L.* — Les formes L sont filtrables et ultrafiltrables. Leurs dimensions s'échelonnent entre 125 et 250 m$\mu$ pour les corps élémentaires, alors que les corps globuleux sont des géants de 5 à 25 $\mu$. Klieneberger-Nobel [114, 117]), Tulasne et Vendrely [202] en ont apporté des preuves. La microscopie électronique des formes L a été étudiée par Tulasne et Bringman [203], Smith et coll. [173], Weiss [214] et, en même temps qu'elle confirmait les données morpholo-

giques de la microscopie ordinaire, elle a confirmé ces dimensions.

h) *Constitution chimique des formes* L. — Vendrely et Tulasne [206] ont constaté que dans les formes L, l'acide ribonucléique est très peu abondant, ce qui entraîne un pouvoir de synthèse et une vitesse de multiplication réduits. Il y a accumulation des produits phosphorés à petites molécules qui sont les précurseurs de l'acide ribonucléique et augmentation considérable des lipides; la teneur en azote des formes L est plus faible que celle des bactéries normales; la teneur en acide désoxyribonucléique est très élevée, ce qui correspond à une prédominance de la matière nucléaire sur la matière cytoplasmique. Ils ont aussi recherché la localisation des acides nucléiques dans les formes L : le corps élémentaire est constitué en majeure partie d'acide désoxyribonucléique, tandis que le corps globuleux a une teneur en acide ribonucléique et désoxyribonucléique voisine de celle des bactéries. Suivant que le corps globuleux est jeune ou âgé, l'acide désoxyribonucléique s'y trouve en masse compacte ou sous l'aspect de granulations.

Les réactions métaboliques des formes L sont moins marquées et plus tardives que celles des bactéries banales. Minck [134] a montré que l'équipement enzymatique des formes L est qualitativement identique à celui des bactéries, mais quantitativement inférieur.

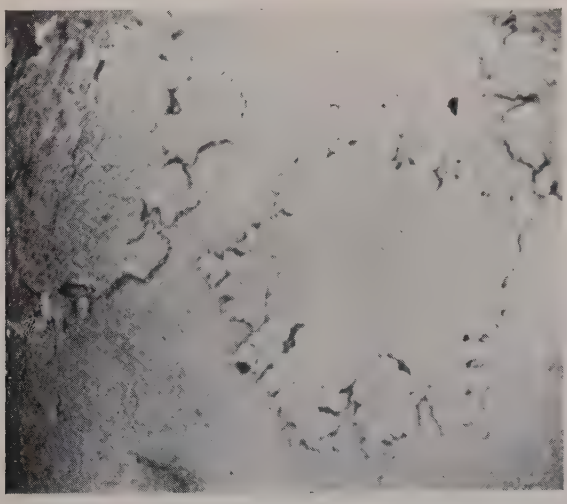
i) *Propriétés sérologiques et antigéniques des formes L.* — Elles sont identiques à celles des parents bactériens mais seulement qualitativement. Il existe une agglutination croisée entre la bactérie et sa forme L. Dienes et coll. [51], Weinberger et coll. [213], Wittler [221] en ont fourni la démonstration.

Les formes L sont totalement dépourvues de l'antigène d'enveloppe, ce qui est normal, car les formes L sont dépourvues de membrane. Elles possèdent l'antigène 0

PLANCHE I

Microphotographie 1.

Microcolonies L d'origine humaine. Forme S, lisse (× 90 environ).



Microphotographie 2.

Microcolonies L d'origine humaine.
Forme R, rugueuse (× 90 environ).

somatique, mais en fraction beaucoup moindre que les bactéries normales, ce qui s'explique par le fait qu'au cours des transformations en corps globuleux les bactéries laissent exsuder une grande partie de leurs constituants. Cette perte s'accentue au cours des repiquages successifs des colonies L. *In vivo* tout doit se passer de la même manière, car l'organisme humain d'où l'on isole les organismes L ne montre pas d'anticorps. Les formes L irréversibles et fixées sont dénuées de tout antigène. Il n'y a pas de sérologie possible.

Au début, la perte des propriétés antigéniques n'est pas complète et ceci a permis à Minck [132, 133] de protéger la souris contre l'inoculation de vibrions cholériques, par l'inoculation préalable de formes L jeunes de la bactérie, formes qui ont encore la possibilité de produire des anticorps dans l'organisme où elles sont introduites.

j) *Pouvoir pathogène expérimental des formes L.* — Jusqu'ici aucune des formes L ne s'est révélée pathogène ou au moins d'une façon spécifique pour les animaux de laboratoire. D'une façon générale, on constate que la transformation d'une bactérie en forme L s'accompagne d'une diminution de son pouvoir pathogène; la réversion de la forme L en bactérie voit celle-ci récupérer la totalité de son pouvoir pathogène (Minck [132-135]). Mais lorsque les formes L sont devenues irréversibles, elles deviennent pathogènes mais irrégulièrement (Minck [133]) et d'une façon non spécifique. Tout ceci peut s'expliquer par le fait de la diminution du facteur antigénique O dans les formes L, facteur identifié à l'endotoxine pour les bactéries Gram négatif (Boivin).

k) *Signification des formes L dans la vie bactérienne.* — L'hypothèse d'une symbiose entre la bactérie et sa forme L, soutenue par Klieneberger [110, 111] en 1935 et 1936, a été abandonnée. L'auteur même a reconnu [115]

que les formes L représentaient un stade du cycle des bactéries, stade de régénération [118].

La phase L des bactéries représenterait pour certains un phénomène de sexualité. Dienes [38, 39, 42], Klieneberger-Nobel [115], Kvittingen [119], Stempen [177] ont révélé des faits troublants pouvant appuyer cette hypothèse, mais ils ne sont cependant pas assez démonstratifs pour emporter la conviction.

Pour Heilmann [98], les formes L sont des formes de dégénérescence résultant de l'autolyse des bactéries. Mais, en réalité, la vitalité des formes L et leur résistance aux agents nocifs sont bien plus élevées que celles des bactéries normales.

Klieneberger-Nobel [117] suggère l'idée que les formes L représenteraient la phase filtrante des bactéries, comme il existe les formes invisibles des spirochètes des fièvres récurrentes et le granule spirochétogène du tréponème.

L'hypothèse que les formes L des bactéries représentent une forme de résistance de celles-ci permettant un processus de régénération est plus certaine. C'est l'avis auquel semble actuellement se ranger la majorité des auteurs. Les formes L apparaissent le plus souvent, en effet, quand les bactéries sont mises en souffrance par les agents nocifs les plus divers et, dans les cas où elles apparaissent spontanément, on peut se demander si les déchets métaboliques de la culture ne sont pas les agents nocifs qui provoquent leur apparition. C'est l'avis de Tulasne [201], Dienes [53], Klieneberger-Nobel [118].

l) *Rapports des formes L avec les « Pleuropneumonia ».* — Les deux groupes d'organismes ont des caractères morphologiques, tinctoriaux et culturaux identiques et ils ont des exigences métaboliques semblables. Leur cycle évolutif est superposable. La microscopie électronique révèle des images identiques pour les deux groupes. Les seules différences peuvent être relevées :

α) Dans leurs propriétés pathogènes : alors que les *Pleuropneumonia* ont un pouvoir pathogène bien déterminé, produisant une maladie toujours la même chez le même animal, les formes L sont saprophytes pour la plupart. Mais il existe des *Pleuropneumonia* saprophytes (sol, fumier, égouts) et des formes L pathogènes (forme L fixée du vibrion cholérique).

β) Leurs propriétés antigéniques : les formes L sont antigéniquement différentes des *Pleuropneumonia*, mais ceux-ci ne sont-ils pas aussi antigéniquement différents entre eux ?

En conclusion, pour Tulasne [201], Dienes [53], Klieneberger-Nobel [118], il y a identité des deux groupes : les *Pleuropneumonia* ne sont pas autre chose que des formes L, mutants de bactéries aujourd'hui disparues, formes L irréversibles, fixées, dont les corps globuleux ont perdu leur potentialité d'évoluer dans le sens d'une bactérie normale, et adaptées depuis longtemps à un organisme vivant bien déterminé et spécifique. Il n'y a pas lieu de séparer les deux groupes : nous les désignerons dorénavant sous la terminologie d'organismes L.

m) *Rapports entre les formes L et les ultravirus.* — Il existe de nombreuses analogies entre les formes L et les ultravirus. La morphologie du corps élémentaire rappelle celle des virus du groupe psittacose-ornithose-lymphogranulomatose, leur taille est de l'ordre de celle d'un virus moyen. Leur teneur en acide nucléique est très proche de celle des virus des animaux. Mais il existe une différence fondamentale qui empêche toute assimilation des organismes L aux virus : ils cultivent sur des milieux non vivants; les virus, ayant perdu tout équipement enzymatique, ne le peuvent pas.

Pour Tulasne [201] « les formes L sont des bactéries ayant perdu la presque totalité de leur cytoplasme et réduites à leur noyau ». Elles sont les intermédiaires entre

les bactéries et les virus. Le passage entre les deux mondes n'est peut-être pas impossible. Dans une première phase, la bactérie se transforme en forme L fixée et irréversible, et ceci a été prouvé expérimentalement. Les formes L se reproduisent indirectement par la voie du corps globuleux. Si le corps élémentaire perd sa faculté de produire le corps globuleux, il ne peut se reproduire que par division directe. Celle-ci a été prouvée par le microscope électronique, mais elle est insuffisante pour assurer la pérennité de l'organisme L car, expérimentalement, on sait que les corps élémentaires qui ne produisent pas de corps globuleux dégénèrent et disparaissent rapidement des milieux artificiels. Peut-être alors que cette division directe n'est réalisable efficacement qu'à l'intérieur d'un milieu vivant. Il existe des organismes L intracellulaires et il existe des bactéries qui produisent des formes L non repiquables. Si l'on arrivait à cultiver les formes L, en tissu vivant, assez longtemps, on aurait ainsi réalisé le parasitisme viral et expérimentalement le passage bactérie-virus. Sur cette hypothèse de travail, Tulasne a basé une expérimentation actuellement en cours.

### C. - Signification des organismes L en pathologie infectieuse.

Le rôle des organismes L en pathologie infectieuse est très discuté : on peut le concevoir de différentes façons :

L'organisme L est la forme où la bactérie persiste dans l'organisme sans donner lieu à des manifestations pathologiques, expliquant le microbisme latent.

L'organisme L est la forme où la bactérie vit dans l'organisme sous l'effet des antibiotiques : la cessation du traitement permettra la réversion organisme L-bactérie, d'où rechute ou récidive après traitement (la pénicilline ne favorise-t-elle pas la transformation bactérie en forme L ?).

La bactérie, au contact des résistances organiques, va se transformer pour subsister en organisme L, lequel va créer des désordres pathologiques nouveaux (l'obtention des formes L *in vivo* est, on l'a vu, possible).

D'une façon plus particulière, on pourrait concevoir que beaucoup d'affections attribuées à des ultravirus non identifiés avec certitude pourraient bien n'être que la résultante d'une infection de l'organisme par des organismes L : par exemple, formes L du pneumocoque, du bacille de Friedlander, du bacille de Pfeiffer dans certaines pneumonies atypiques, formes L du gonocoque dans certaines urétrites non gonococciques.

### D. - Rôle des organismes L dans les urétrites a inclusions et leurs parentés morbides.

a) *La fréquence avec laquelle on a isolé des organismes L dans les affections urogénitales* oblige à penser qu'ils jouent un rôle dans ces affections : urétrites, cervicites, bartholinites non gonococciques. Les publications de nombreux auteurs sont démonstratives : Dienes et Edsall [48], Dienes [31], Smith [172], Dienes et Smith [49], Beveridge [5], Klieneberger-Nobel [112], Salaman et coll. [163], Beveridge et coll. [6], Melen et coll. [130].

Dienes et coll. [52], Harkness [93, 95], Durel et coll. [58], ont publié des statistiques convaincantes. Celle d'Harkness porte sur 839 cas d'urétrites non gonococciques masculines où dans 141 cas des organismes L furent rencontrés (16 %), 14 fois sur 31 cas d'urétrites de Hecht (45 %), 77 fois sur 206 cas d'urétrites de Waelsch (37 %), 50 fois sur 602 cas d'urétrites résiduelles post-gonococciques (8,3 %); sur 16 cas de pyurie amicrobienne 2 fois des organismes L furent mis en évidence (12 %); sur 46 cas de cervicites et vaginites non gonococciques, 12 fois on trouve des organismes L (26 %); Harkness suit aussi le devenir des organismes L au cours de l'évolution de la maladie et sous l'effet de la thérapeutique : les organis-

mes L disparaissent avec la guérison clinique de l'urétrite, réapparaissent à l'occasion d'une rechute. D'après la moyenne des publications, les organismes L se rencontrent dans 30 % des urétrites et cervicites amicrobiennes chez la femme et dans 20 % des urétrites amicrobiennes chez l'homme.

b) *La fréquence avec laquelle on rencontre aussi des organismes L dans divers syndromes de souffrance du mésenchyme* oblige aussi à considérer leur rôle dans certaines affections jusqu'ici qualifiées de cryptogénétiques, d'étiologie inconnue ou mal précisée. Ainsi dans le syndrome de Fiessinger - Leroy - Reiter, le rhumatisme infectieux cryptogénétique, les rhumatismes vénériens, les rhumatismes d'origine intestinale, les organismes L paraissent en cause depuis que Dienes et coll. [50] et Warthin [212] ont cultivé des organismes L à partir du liquide synovial de trois cas de maladie de Reiter. Une récente publication de Durel et coll. [58] fait le point de la question. Harkness et Henderson-Begg [95] isolent des organismes L de l'urètre dans 17 % de leurs cas de maladie de Reiter et signalent que les organismes L suivent l'évolution de la maladie : absents pendant les périodes de rémission, ils reparaissent au cours des rechutes. Dans les vésicules cutanées de kératodermie blennorragique, Harkness [93] trouve des organismes L à l'examen direct des frottis, mais non en culture.

Dans le syndrome urétro-conjonctivo-synovial post-dysentérique ou postvénérien, les organismes L sont le dénominateur commun, la porte d'entrée seule est différente.

Il n'est pas surprenant de rencontrer des organismes L dans toutes ces affections, si l'on songe que la souris héberge des *Pleuropneumonia* dans ses conjonctives, les bovins dans leur tractus génital, le chien dans sa sécrétion préputiale; l'agalaxie contagieuse des brebis et des chèvres se complique souvent de kératites et conjonctivites;

les *Pleuropneumonia* du rat et de la souris produisent des arthrites et des manifestations pulmonaires.

c) *Dans diverses autres affections*, des organismes L ont été rencontrés. Dans certaines manifestations pulmonaires, ils ont été incriminés. Ainsi, Thiers et Pinet [181, 182, 184, 185, 186] ont rapporté des cas de pneumonies atypiques, de pneumopathies à sérologie syphilitique positive et infiltrat pulmonaire labile, type syndrome de Fanconi-Hegglin dans lesquels des inclusions typiques d'organismes L étaient mises en évidence dans les cellules urétrales, qu'il y ait ou non des manifestations cliniques d'urétrite; on en trouvera une description détaillée dans la thèse de Mollon [137] et celle de François [72]. Ces derniers faits restent isolés et demandent à être précisés.

d) *Les organismes L sont-ils toujours pathogènes ?* La découverte d'organismes L chez des sujets apparemment sains pose la question de leur saprophytisme et peut faire mettre en doute leur rôle pathogène.

Klieneberger-Nobel [112], Beveridge et coll. [6], Salaman et coll. [163], Schaub et Guilbeau [164], Durel et coll. [58, 59], Melen et coll. [128, 129] ont trouvé des organismes L chez des sujets, hommes ou femmes, apparemment sains. Harkness [93] n'en a trouvé dans aucun cas et il s'est employé à démontrer que les chiffres de quelques auteurs précédents n'avaient aucune valeur, car ils avaient été établis par l'examen de femmes hospitalisées dans une clinique gynécologique ou obstétricale, ou d'hommes hospitalisés en clinique urologique, ou encore de prostituées; Durel et coll. [58] mettent d'ailleurs en doute la réalité de ce saprophytisme car, disent-ils, « on peut toujours trouver une petite cervicite à une femme, surtout une prostituée qui a le plus souvent un petit antécédent gynécologique douteux ». Le choix des témoins est donc discutable et Harkness [93] pense que, même dans les cas masculins, où il n'y a aucun trouble urétritique et où on isole des organismes L, l'urétroscopie pourrait tou-

jours mettre en évidence des lésions minimes mais réelles.

Cependant, d'après la moyenne des publications on trouve des organismes L chez les sujets supposés sains dans 5 % des cas examinés masculins et 13 % des cas féminins, 52 % chez les prostituées. Il est un fait indiscutable : chez la femme, les organismes L sont plus fréquents et les manifestations cliniques plus rares, alors même que son partenaire présente une urétrite à inclusions compliquée ou non. De même, la rareté chez la femme du syndrome conjonctivo-urétro-synovial est bien connue.

Que faut-il penser ? Les organismes L étant actuellement considérés comme le résultat d'une transformation bactérienne pourraient être saprophytes ou pathogènes suivant que la bactérie qui leur a donné naissance était ou non pathogène. Et une bactérie saprophyte peut devenir pathogène dans certaines conditions; de même pourrait-elle donner naissance à un organisme L pathogène pour lutter contre les résistances organiques ou les agents thérapeutiques utilisés. On peut donc penser qu'il existe des organismes L pathogènes et saprophytes, ces derniers étant plus fréquemment rencontrés chez la femme. La prédominance de l'atteinte masculine pourrait s'expliquer par le fait que les conditions favorisant le passage du saprophytisme à l'état pathogène sont réunies de préférence chez l'homme : l'infection gonococcique n'est-elle pas plus aiguë chez lui que chez la femme ?

e) *Epidémiologie.* — Première hypothèse : Durel [57] a proposé le schéma suivant expliquant l'envahissement de l'organisme par les organismes L à partir de deux portes d'entrée :

α) Porte d'entrée intestinale : on trouve des organismes L dans l'intestin (Harkness [93]), mais Laidlaw et Elford [120] et Beveridge [5] ont échoué à les isoler des fèces. On les trouve aussi dans le sol et les eaux d'égouts

(Laidlaw et Elford [120]), dans le fumier (Seiffert [168]). Thiers [183] a rapporté le cas d'un horticulteur qui avait l'habitude d'utiliser comme engrais des fèces humaines fraîches et qui présenta une urétrite à organismes L. Le syndrome de Fiessinger-Leroy post-dysentérique s'expliquerait de la façon suivante : on sait que ce ne sont pas les bacilles dysentériques qui créent le syndrome, mais les organismes L (car on ne retrouve les bacilles dans aucune manifestation clinique de la maladie et le séro-diagnostic est toujours négatif). Les bacilles fragilisent la muqueuse intestinale et, à la faveur de l'ulcération qu'ils produisent, les organismes L, accompagnant les bacilles lors de l'infection ou présents normalement dans le gros intestin, passent dans l'économie générale et les troubles apparaissent.

$\beta$) Porte d'entrée urétrale : les organismes L présents dans l'urètre normal deviennent pathogènes quand cette muqueuse a été fragilisée par une autre atteinte, par exemple par le gonocoque ou par le *Trichomonas*, ce qui expliquerait les urétrites à organismes L résiduelles post-thérapeutiques. On trouverait là ainsi une analogie avec le bacille de Pfeiffer qui ne devient pathogène qu'après une attaque de grippe. Ou bien il a pu y avoir infection primitive mixte, l'organisme L étant associé au *Trichomonas* ou au gonocoque. Cette association existe en effet. En ce qui concerne le *Trichomonas*, elle est surtout rencontrée chez la femme, où Salaman [163] la trouve dans 63 % des cas. Cette rencontre peut n'être que fortuite, l'organisme L étant un saprophyte habituel des voies génitales féminines. Mais, chez l'homme, on peut considérer que la pullulation des organismes L a été favorisée par le *Trichomonas*.

Les statistiques montrent la relative fréquence de l'association de l'organisme L au gonocoque. Des publications de Dienes [31], Dienes et Smith [49], Salaman et coll. [166], Harkness et Henderson-Begg [95], Durel et

coll [58], Harkness [93], on peut retenir la moyenne suivante : les organismes L se rencontrent associés au gonocoque dans 51 % des cas chez la femme et 20 % des cas chez l'homme.

Quand l'urétrite à organismes L est primitive, son origine est vénérienne : les organismes L saprophytes de la femme vont, en passant chez l'homme qui n'en a jamais hébergé, créer des désordres pathologiques. Il faut souligner à cette occasion le rôle favorisant joué par les règles chez la femme pour exalter la virulence des organismes L. Tous les auteurs s'accordent à reconnaître que les partenaires dont les hommes sont atteints d'urétrites à organismes L révèlent ces mêmes organismes dans leurs sécrétions génitales, qu'elles soient atteintes ou non de troubles pathologiques : dans 43 % des cas, selon Harkness [93]. Cet auteur cite les cas de deux jeunes mariées présentant des pertes vaginales où l'on trouve par culture des organismes L, les époux eurent une urétrite de Waelsch l'un dix jours, l'autre quatorze jours après le mariage. Il rapporte aussi l'observation curieuse d'une femme à l'orifice cervical de laquelle il y avait quelques sécrétions où l'on trouva par culture des organismes L. Elle contamina trois partenaires en douze mois : deux eurent une urétrite amicrobienne simple, le troisième un syndrome conjonctivo-urétro-synovial avec kératodermie blennorragique.

La maladie peut aussi être contractée par sodomie; Harkness [93] en a fourni des exemples, en cultivant des organismes L à partir de l'urètre de deux homo-sexuels actifs présentant une urétrite de Waelsch, et du canal anal de leurs partenaires passifs. Ne trouve-t-on pas à cet endroit des organismes L ?

γ) Quelle que soit la porte d'entrée, urétrale expliquant les cas conjugaux, ou digestive expliquant les épidémies de syndrome conjonctivo-urétro-synovial, les organismes L vont se centrer sur l'urètre, créant une urétrite de

Waelsch ou une de ses différentes formes cliniques, aiguë, subaiguë, fruste, post-gonococcique ou post-dysentérique et, de là, diffuser localement, créant des complications génitales (prostatite, épididymite, etc...) ou urinaires (pyurie amicrobienne) ou à distance, créant les complications d'essaimage (conjonctivites, arthrites, kératodermie blennorragique, etc...). L'explosion des troubles est favorisée par la souffrance urétrale (gonocoque) ou intestinale (dysenterie, entérites diverses).

Dans les rares cas où l'urétrite n'est pas au centre du tableau clinique, comme c'est le cas après une atteinte dysentérique, la localisation intestinale donne alors d'emblée diverses complications d'essaimage, ce qui correspond par exemple au rhumatisme dysentérique, l'urétrite n'étant qu'une manifestation secondaire.

Deuxième hypothèse : sans préjuger du rôle favorisant des atteintes antérieures par le gonocoque ou le bacille dysentérique, on peut aussi supposer, à la lumière des données nouvelles sur la signification des formes L des bactéries, que les organismes L représentent ces formes de germes divers plus ou moins fixées dans cet état. Les organismes L pourraient être des formes L de bacilles dysentériques, et ceci expliquerait la négativité ou la positivité extrêmement faible des séro-agglutinations dysentériques dans le syndrome conjonctivo-urétro-synovial post-entéritique, puisque les formes L sont antigéniquement plus faibles que les formes bactériennes normales. De nombreuses entéro-bactéries, en particulier les bacilles dysentériques, ont pu être transformées *in vitro* en formes L. Mais il resterait à transformer en entéro-bactéries les organismes L isolés des cas de ce syndrome.

Les organismes L isolés dans les urétrites amicrobiennes et leurs complications représentent peut-être aussi la forme L du gonocoque, forme plus ou moins fixée dans cet état. Salaman et coll. [163], Dienes [32], Brown et Hayes [16] ont pu obtenir des formes L de gonocoques,

formes qu'ils ont pu ramener à la forme bactérienne originelle. Là aussi, il reste à transformer en gonocoques les organismes L isolés des cas d'urétrites.

Dans les cas d'urétrites post-gonococciques, on peut aussi se demander si les organismes L qu'on isole ne résultent pas de la transformation du gonocoque *in vivo* sous l'effet de la thérapeutique.

De même, dans les cas où l'on trouve des organismes L en association avec le gonocoque, résultent-ils peut-être du gonocoque lui-même en voie de transformation ?

Toutes ces notions peuvent s'appliquer aussi bien à d'autres germes rencontrés dans les urétrites microbiennes non gonococciques et qui sont légion.

# CHAPITRE III

## ÉTUDE THÉRAPEUTIQUE

### I. — AVANT L'APPARITION DES ANTIBIOTIQUES.

Harkness [93] traitait ses malades atteints d'urétrite de Waelsch par de grands lavages urétraux avec une solution d'oxycyanure de mercure à 1/6.000, deux fois par jour, ou de permanganate de potasse à 1/6.000. Les résultats étaient bons et la guérison obtenue par ce seul moyen en trois à six semaines. Si l'urétroscopie montrait la persistance de granulations, d'infiltrations muqueuses ou l'apparition d'un léger rétrécissement, le traitement était complété par des séances de dilatation; et trois à cinq dilatations faisaient disparaître toute lésion.

Dans les cas d'urétrites de Hecht un traitement au santal amenait la guérison en vingt-quatre heures à six jours. Dans les cas compliqués de pyurie amicrobienne, le novarsénobenzol avait un excellent effet.

En cas de syndrome de Reiter, Harkness [93] utilisait en plus de soins locaux pour l'urétrite (lavages), la conjonctivite (collyres décongestionnants), l'arthrite (mise au repos et immobilisation partielle, thermophotothérapie, puis massages et mobilisations), la protéinothérapie non spécifique.

On a aussi utilisé dans ce syndrome la chimiothérapie par les sels de cuivre, l'iode, le soufre, le salicylate, le

pyramidon; les sels d'or donnaient les meilleurs résultats (Willcox et coll. [218]); d'ailleurs ils protègent les rats et les souris contre le développement des arthrites après inoculation de *Pleuropneumonia* murins (Findlay et coll. [70]). La sérothérapie antidysentérique était inefficace.

## II. — APRÈS L'AVÈNEMENT DES ANTIBIOTIQUES.

*Pénicilline et sulfamides* n'ont aucune efficacité.

*Streptomycine :* Powell et coll. [153] ont montré qu'elle protégeait les rats et les souris contre les arthrites produites expérimentalement après inoculation de souches animales d'organismes L. Avec des doses de 2 à 4 g. par jour pendant huit à dix jours, Kane et Foley [108] ont obtenu des résultats excellents dans deux cas, un échec dans un troisième cas d'urétrite à organismes L.

Dienes et coll. [50] ont obtenu avec des doses de 2 à 4 g. par jour pendant sept à treize jours, dans 8 cas d'urétrite à organismes L, 7 guérisons cliniques et bactériologiques, et un échec; dans 6 cas de syndrome de Reiter, ils ont obtenu avec des doses de 4 g. par jour pendant treize jours d'excellents résultats mais non durables : des rechutes survinrent.

Warthin [212] traite 4 cas de maladie de Reiter à des doses variant, suivant les cas, de 2,5 g. à 4 g. par jour pendant sept à dix jours et obtient des résultats variables : guérisons, améliorations, échecs, rechutes.

Harkness [93] traite 35 cas d'urétrite de Waelsch à organismes L avec des doses de 0,5 à 1,5 g. par jour pendant dix jours. Dans la plupart des cas, après traitement, les organismes L persistent dans l'urètre, il faut des lavages à l'oxycyanure pour les faire disparaître. 3 cas de syndrome de Reiter furent aussi traités avec des doses de 10 à 20 g. et l'échec fut pratiquement total.

*Chloromycétine* : Harkness [93] cite 3 cas de maladie

de Reiter traités par Harman avec 2 g., 3 fois par jour le premier jour, puis 1 g., 3 fois par jour pendant sept jours, sans aucun succès.

Cependant, Findlay et Willcox [71] ont rapporté d'excellents résultats dans le traitement d'un cas de maladie de Reiter.

Tissot a obtenu d'excellents résultats dans les urétrites à inclusions avec des doses de 1,5 g. à 2 g. par jour pendant quatre à six jours suivant l'ancienneté des cas.

Chen et Dienst publient 6 cas d'urétrites à inclusions traités avec un succès complet par 3 g. de chloromycétine par jour pendant deux jours.

*Terramycine :* elle se prescrit à la dose de 2 à 3 g. par jour par prises fractionnées pendant trois à quatre jours; elle a été peu expérimentée et nous ne connaissons aucun cas traité par elle et publié.

*Auréomycine :* elle paraît être l'antibiotique le plus actif.

Collins et coll. [24] obtiennent la guérison clinique et bactériologique dans deux cas, Carroll et coll. [22] dans 9 cas, Willcox et Findlay [219] dans 3 cas sur 4 d'urétrites à organismes L. Les essais les plus intéressants ont été faits par Harkness [94] sur 81 cas d'urétrites amicrobiennes, dont 8 cas où des inclusions n'avaient pas pu être mises en évidence dans l'urètre et sur 3 cas de syndrome de Reiter. Voici ses résultats obtenus avec des doses totales de 4 à 6 g. par prises fractionnées durant trois à quatre jours.

Dans 35 cas où la culture des organismes L fut positive : 27 guérisons, cliniques et bactériologiques, 1 guérison clinique mais persistance des organismes L, 2 échecs cliniques mais guérison bactériologique, 1 échec total clinique et bactériologique, 4 guérisons totales mais rechutes après nouveaux rapports.

12 partenaires porteurs d'organismes L furent traités avec disparition des organismes L et aucune réinfection des partenaires masculins.

Dans 28 cas d'urétrite à *Chlamydozoon* : 26 guérisons totales mais 5 réinfections après nouveaux rapports, 2 améliorations nettes.

11 partenaires féminines traitées : dans 6 cas aucune rechute du mari, dans 5 cas, rechute après nouveaux rapports.

Dans 8 cas d'urétrites amicrobiennes sans inclusions, 8 guérisons.

Dans 3 cas de syndrome de Reiter avec des doses globales de 24 g., guérison complète.

Durel et coll. [56, 57, 58], Siboulet [169] ont obtenu des résultats excellents dans la plupart de leurs cas : ils traitent souvent leurs malades d'après les seuls signes cliniques sans rechercher les inclusions.

De tout cela il ressort :

1° Des doses de 2 à 3 g. par jour en prises fractionnées pendant deux à quatre jours suffisent dans les urétrites non compliquées. En cas de complication à distance, il faut aller jusqu'à 16 g. en quatre à six jours, ou même 20 à 24 g. en six à neuf jours, quand les manifestations articulaires sont accusées. Avec ces fortes doses, il faut adjoindre à l'auréomycine, vitamine PP et vitamine $B_2$ pour augmenter la tolérance et éviter les accidents cutanéomuqueux (syndrome biorificiel thérapeutique : glossite, anite) de cet antibiotique.

En cas de syndrome conjonctivo-urétro-synovial, une deuxième série peut être nécessaire. Un collyre à l'auréomycine (25 mg. pour 5 $cm^3$ d'eau distillée, administré toutes les quatre heures) est un bon adjuvant.

2° Traiter toujours la partenaire en même temps.

3° Harkness [94] a observé plusieurs fois des réactions de type Herxheimer sous forme d'une augmentation de l'écoulement et des douleurs à la miction, ceci après la première ou la deuxième administration.

4° Il semble que plus l'urétrite est récente, plus elle est rapidement influencée par le traitement.

5° En cas de syndrome conjonctivo-urétro-synovial, l'urétrite est influencée en premier, puis la conjonctivite, puis les phénomènes articulaires.

6° Dans les urétrites où l'on n'a pas trouvé d'ultra-germes, l'auréomycine agit souvent efficacement.

7° Dans la goutte matinale chronique, l'auréomycine agit moins bien, les soins locaux renforcent son action.

8° Dans les cas dus au *Chlamydozoon*, l'action de l'auréomycine est beaucoup plus spectaculaire, efficace et durable que dans ceux dus aux organismes L, et ceci n'est pas pour surprendre si l'on sait que l'auréomycine est active sur tous les virus du groupe psittacose-lymphogranulomatose et sur les rickettsiales (Wong et Cox [223]).

En résumé, l'auréomycine est le traitement de choix, car elle est active aussi contre le gonocoque et dans de nombreux cas d'urétrites bactériennes. Son éventail d'action s'étend donc à toutes les urétrites infectieuses.

# DEUXIÈME PARTIE

## RECHERCHES PERSONNELLES

Nos recherches se sont échelonnées sur une étendue de douze mois. Durant cinq mois, de février à juillet 1952, dans le Service de Dermato-Syphiligraphie de M. le Professeur Joulia; durant sept mois, de septembre 1952 à avril 1953, à l'Hôpital Maritime de Sainte-Anne, à Toulon.

## I. — CLINIQUE DE DERMATO-SYPHILIGRAPHIE (BORDEAUX).

En cinq mois, nous avons pu observer 94 urétrites présumées non gonococciques. Mais parmi ce nombre, nous avons rencontré dans 6 cas des gonocoques, après réactivation de l'urétrite : soit après un examen minutieux et répété des frottis (5 cas), soit par culture sur milieu de Peizzer-Steffen-Le Minor (1 cas). Ce qui porte à 88 le nombre d'urétrites confirmées non gonococciques. Parmi elles, nous avons rencontré 30 fois des germes variés à la lecture des frottis; un cas s'est révélé d'origine traumatique et mécanique (lavages antiseptiques répétés et à des concentrations trop importantes, expression manuelle du canal répétée plusieurs fois dans la journée chez un blennorrophobe). Dans un autre cas l'urétrite semblait en rapport avec une oxalurie importante.

L'urétrite s'est révélée absolument amicrobienne dans 50 cas (57 %). Parmi ces 50 cas, 20 fois nous avons pu mettre en évidence des inclusions (40 %).

D'autre part, des inclusions ont pu être découvertes : 1 fois en association avec le gonocoque (cas n° XIX), 5 fois en association avec d'autres microbes (cas n$^{os}$ IV, X, XV, XVI, XVII).

En définitive, nous avons rencontré 26 urétrites à inclusions (microbiennes et amicrobiennes) sur 88 urétrites non gonococciques, c'est-à-dire 30 %, fréquence non négligeable.

Au cours de ces premières recherches, nous nous sommes particulièrement attaché à l'étude du diagnostic bactériologique des urétrites à inclusions par l'examen direct des frottis, ce qui nous a conduit à proposer [140 et 141] une technique de coloration, simple, rapide et facile à exécuter.

## II. — HOPITAL MARITIME DE SAINTE-ANNE (TOULON).

Durant sept mois, de septembre 1952 à avril 1953, nous avons observé 254 urétrites présumées non gonococciques. Parmi elles, nous avons pu révéler 2 fois la présence de gonocoque par culture sur gélose T au sang (et identification consécutive du *Neisseria* isolé par les fermentations sucrées), du pus urétral obtenu après réactivation de l'urétrite.

Parmi les 252 urétrites confirmées non gonococciques restantes, 146 fois l'étiologie de l'urétrite relevait de bactéries diverses et variées et une fois du *Trichomonas vaginalis*. Dans deux cas, l'urétrite était d'origine chimique par présence d'urates et d'oxalates dans les urines. L'étiologie traumatique, mécanique, expliquait deux autres cas survenus après sondages vésicaux.

L'urétrite s'est révélée absolument amicrobienne dans 97 cas (38,5 % des 252 urétrites non gonococciques), 28 fois la recherche des inclusions a été positive (29 % des 97 urétrites amicrobiennes), 69 fois, négative.

D'autre part, des inclusions ont pu être découvertes 4 fois en association avec des bactéries banales (cas n$^{os}$ XLII, XLVII, XLVIII, L).

En définitive, nous avons rencontré 32 urétrites à inclusions sur 252 urétrites non gonococciques, c'est-à-dire 12,69 %, fréquence inférieure de moitié à celle que nous avions relevée à Bordeaux.

Une technique de coloration simple, rapide et sûre ayant été mise au point au cours de nos premières recherches à Bordeaux, nous nous sommes particulièrement attaché à Toulon au diagnostic des urétrites à inclusions par la culture des organismes L.

Les deux petites statistiques précédentes nous montrent qu'avant de pratiquer la recherche des inclusions, il convient de mettre en œuvre plusieurs recherches :

1° *Recueillir aseptiquement le pus ou la sérosité* au niveau du méat urétral ou du col utérin, qui seront :

*a*) Etalés sur lames et colorés par la méthode de Gram pour rechercher les germes banaux, mais surtout le diplocoque de Neisser, ce dernier devant être recherché minutieusement et toujours après réactivation de l'urétrite.

*b*) Placés entre lame et lamelle pour mettre en évidence à l'état frais les Protozoaires, en particulier *Trichomonas vaginalis.*

*c*) Examinés à l'ultramicroscope pour révéler la présence possible des Spirochètes.

*d*) Ensemencés sur milieu ordinaire pour la recherche des bactéries banales et sur milieu de Le Minor ou sur gélose T au sang pour détecter *Neisseria gonorrheæ.*

2° *Pratiquer une intradermo-réaction de* Frei directe avec un antigène simien, ou mieux, croisée sur un sujet confirmé lymphogranulomateux, avec un antigène humain préparé à partir du pus urétral du malade, pus chauffé et formolé.

3° *Faire une prise de sang* pour rechercher les réactions sérologiques de la syphilis et éventuellement pratiquer une gono-réaction.

4° *Rechercher diverses causes d'irritation urétrale :* mécanique, traumatique, chimique, en particulier, rechercher une oxalurie, une phosphaturie, une lithiase urinaire.

Ceci étant fait, la recherche des inclusions par l'examen

direct peut être commencée : elle requiert une technique correcte de prélèvement du matériel pathologique, une bonne technique de coloration des lames, un examen minutieux et patient des préparations.

Les cultures sur milieux appropriés ont fait l'objet de la deuxième partie de notre travail.

# CHAPITRE PREMIER

## TECHNIQUES BACTÉRIOLOGIQUES UTILISÉES

### I. — EXAMEN MICROSCOPIQUE.

#### A. - Le prélèvement.

D'une technique correcte appliquée au prélèvement dépendent le succès de la coloration et la facilité de la lecture. Il ne faut pas prélever la goutte de pus au niveau du méat urétral chez l'homme ou les sécrétions génitales de la femme, il faut recueillir des cellules épithéliales non encore desquamées spontanément de la muqueuse.

1° *Raclage de l'urètre antérieur chez l'homme.* — Nettoyer tout d'abord minutieusement le méat et la fosse naviculaire avec un coton imbibé d'alcool à 90°.

Enfoncer doucement dans le canal, jusqu'à 4 ou 5 centimètres, une anse de platine rigide, dont l'extrémité antérieure est recourbée en forme de boucle bien plate et sans aspérités, ou en forme de spatule aux bords parfaitement mousses. Une petite curette mousse, type O.R.L., stérile, peut aussi être utilisée.

Retirer assez vivement, mais sans trop traumatiser le canal, le fil, en râclant le toit ou les parois latérales de l'urètre pour décoller quelques cellules épithéliales.

Gratter ainsi à trois ou quatre reprises le même urètre; il faudra toutefois s'arrêter avant qu'un léger écoulement de sang, fréquent après un traumatisme sur une muqueuse fragile, ne vienne souiller le matériel.

Les incidents sont bénins : une goutte de sang peut apparaître au méat, elle disparaît spontanément et en tout cas elle signe l'efficacité du grattage. Une exacerbation passagère des phénomènes urétritiques peut apparaître. Il est bon de prévenir le malade de ces phénomènes et de le rassurer car ils sont sans suites.

En cas d'urétrite aiguë, le simple prélèvement de la goutte sans grattage peut suffire, mais il n'est pas recommandable, car la purulence du matériel pathologique, modifiant les structures, rend la lecture difficile.

2° *Prélèvement conjonctival.* — Certains auteurs, parmi lesquels Siboulet [169], le font systématiquement même en l'absence de signes cliniques de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter. Il faut alors racler la face interne de la paupière inférieure. Celle-ci est retournée sur un stylet, après instillation ou non d'un collyre anesthésique, à la cocaïne par exemple, suivant la sensibilité du sujet, et on racle la face interne avec une curette mousse ou un fil de platine.

Dans les cas de conjonctivite des piscines ou du nouveau-né, la sécrétion est chargée en virus, comme le montrent les observations de contaminations accidentelles : on peut donc se contenter de prélever une goutte de pus.

3° *Chez la femme.* — Bien que nous n'ayons pas pratiqué de prélèvement chez la femme, nous jugeons utile d'en indiquer ici la technique, telle que Borel [9] la préconise.

Le raclage de l'urètre se pratique de la même façon que chez l'homme, mais le nettoyage préalable doit être encore plus minutieux.

Le raclage du col utérin s'effectue de la manière suivante : éliminer le pus après l'épreuve des valves en écouvillonnant le col avec un tampon monté. L'orifice cervical étant toujours encombré de germes les plus banaux, le nettoyer avec soin au moyen d'un tampon de coton monté sur une pince et imbibé d'alcool à 90°. Racler à la jonction de l'endo et de l'exo-col avec une curette ou un instrument mousse que sa forme permet d'appliquer aussi étroitement que possible contre la muqueuse.

On peut aussi se contenter de ne prélever que les cellules de desquamation cervico-vaginale par la même technique que pour les frottis hormonaux : aspiration vaginale sans spéculum à l'aide d'une pipette de verre ajustée à une poire de caoutchouc.

4° *Raclage d'une vésicule de kératodermie blennorragique.* — Harkness [90] abrase le toit d'une vésicule puis racle le fond de la lésion afin de détacher les cellules de couches sous-jacentes.

### B. - L'étalement.

L'étalement doit être fait sur des lames très propres, parfaitement dégraissées après passage dans un bain fait d'un mélange à parties égales d'alcool absolu et d'éther

Les lames doivent être numérotées à la pointe de diamant, car une étiquette ordinaire se décollerait immanquablement pendant la fixation ou la coloration.

Il faut obtenir un frottis très mince : pour cela, on étale, en rond par de petits mouvements afin d'obtenir une dissociation des placards cellulaires sans trop traumatiser les cytoplasmes.

### C. - La fixation

Suivant la technique habituelle de la virologie, il faut plonger les lames immédiatement dans le liquide fixateur, alors qu'elles sont encore humides, pour éviter la dessic-

cation qui déforme les figures. Borel [9] a cependant obtenu d'excellents résultats avec des fixations différées d'une demi-heure à trois quarts d'heure, jamais plus. Nous pensons malgré tout qu'il y a intérêt à pratiquer une fixation immédiate.

Le choix du fixateur dépend de la technique de coloration. En pratique, on utilise la méthode de Giemsa classique, et la fixation se fait dans l'alcool méthylique pur, exempt d'acétone classiquement. Cependant, Borel [9] indique que l'absence d'acétone n'est pas obligatoire. Dans la coloration de Giemsa à chaud, nous fixons toujours les lames dans l'acétone, et nous avons même obtenu de bons résultats en utilisant comme fixateur de l'alcool méthylique qui n'était pas toujours pur.

La durée de la fixation varie d'une à trois minutes pour Harkness [93], d'une à cinq minutes pour Borel [9], d'une à quinze minutes pour Siboulet [169], de quelques heures pour Durel et Roiron-Ratner [56, 57]. Ces derniers temps nous ont paru trop longs, et nous nous contentons, dans le Giemsa classique, d'un temps de fixation de cinq minutes.

Après fixation, les lames sont séchées par pression douce entre deux buvards ou, mieux, entre deux papiers filtres.

Dans le Giemsa à chaud, nous laissons évaporer spontanément l'acétone versé sur le frottis, ce qui ne demande que quelques minutes.

### D. - La coloration.

De multiples colorations ont été proposées pour le diagnostic des inclusions. Les colorations électives de la virologie : coloration de Mann (bleu de méthyle-éosine), méthode de Lentz (variante de celle de Mann), méthode de Twort (rouge neutre et vert lumière), méthode de P. Lépine (fuchsine, safranine, bleu), coloration de Lépine et Sautter (fuchsine, safranine, vert sulfo), surcoloration de Borrel, méthode de Herzberg au bleu victoria, coloration par le

vert brillant, méthode de Brandt, coloration à la Nigrosine, mériteraient d'être essayées. Nous ne les avons pas pratiquées, d'une part, parce qu'il s'agit de méthodes délicates, longues, peu pratiques, d'autre part, parce qu'elles ne trouveraient leur plein intérêt que dans les cas où le *Chlamydozoon oculo-genitale* peut être en cause, c'est-à-dire très rarement. Nous avons cependant utilisé une méthode simple et facile, celle de Castaneda modifiée par Bedson. La coloration par le bleu de toluïdine, simple, rapide et qui donne des lames riches en couleurs nuancées, gagnerait à être essayée. Nous avons préféré utiliser des méthodes moins spécifiques de la virologie et permettant de colorer aussi bien les organismes L que le *Chlamydozoon oculo-genitale*.

Au début de nos recherches nous avons, dans chaque cas étudié, pratiqué concurremment plusieurs colorations : Macchiavello, Castaneda-Bedson, Giemsa, bleu de méthylène citraté.

1° *Coloration par la méthode de* Giemsa.

a) *Méthode lente.* — Après fixation, les lames retirées de l'alcool méthylique et séchées sont colorées par une solution de Giemsa fraîchement préparée et de *p*H 7. La dilution du colorant au 1/10 préconisée par Harkness [93] nous a paru trop forte et nous avons utilisé la dilution au 1/20 qui est aussi celle utilisée par Durel et ses collaborateurs [56, 57]. Le milieu de dilution doit être à *p*H 7, jamais alcalin, mais de préférence tendant vers l'acidité. Ce milieu peut être préparé d'une façon simple en ajoutant à 100 cm³ d'eau du robinet V gouttes d'acide sulfurique n/10 ce qui réalise un *p*H ≦ 7. Comme le *p*H de l'eau du robinet varie continuellement, nous préférons employer le mélange tampon suivant, qui permet d'obtenir la neutralité rigoureuse :

| | |
|---|---|
| Phosphate monopotassique .. | 1 g. |
| Phosphate disodique ..... | 2 g. |
| Eau distillée ..... | 1.000 cm³ |

On recouvre les lames de colorant après les avoir placées à l'abri de la dessiccation dans une chambre humide; ou mieux on les plonge dans un tube de Borrel contenant le colorant. De toute façon, les lames séjourneront vingt-quatre heures dans le bain colorant. Après vingt-quatre heures, les lames sont sorties du bain et on rince l'excès de colorant avec de l'eau distillée à *p*H 7.

Les lames sont ensuite plongées dans un tube de Borrel contenant de l'acétone en vue de la décoloration. Celle-ci doit être douce et progressive, ce qui en fait le temps le plus délicat de la méthode. On retire les lames de l'acétone dès que l'excès de colorant est tombé au fond du tube et que seul l'étalement reste coloré. On poursuit alors la décoloration progressivement et sous des contrôles microscopiques répétés. A chaque fois, avant d'être examinées au microscope, les lames doivent être lavées avec une solution d'eau distillée à *p*H 7 et séchées entre deux papiers filtres. On arrête la décoloration lorsque les corps cellulaires ont une teinte rose très pâle mais sont encore visibles et que les noyaux ont une teinte mauve. La durée de la décoloration variera ainsi de vingt secondes à deux minutes suivant l'épaisseur du frottis. Rincer finalement les lames à l'eau distillée à *p*H 7 et les sécher délicatement entre plusieurs feuilles de papier filtre.

b) *Méthode rapide.* — Après fixation, les lames sont séchées et recouvertes d'une solution fraîchement préparée de Giemsa (Giemsa rapide R. A. L.) de *p*H 7. Ici encore, la dilution du colorant au 1/2 utilisée par Harkness [93] est trop forte. Il convient d'employer, comme Durel et ses collaborateurs [56 et 57], une dilution au 1/3. La coloration dure dix à vingt minutes. On lave à l'eau distillée de *p*H 7 et on décolore à l'acétone rapidement et en suivant au microscope la différenciation comme dans la méthode lente. Laver et sécher comme précédemment.

c) *Méthode sans différenciation.* — Cette méthode, utilisée surtout pour colorer les rickettsies, utilise un Giemsa très dilué (par exemple III gouttes dans 2 cm³ d'eau distillée *p*H 7) et n'est pas suivie de décoloration à l'acétone.

Nous avons très vite abandonné la méthode sans différenciation et la méthode rapide qui ne nous ont jamais donné de bonnes colorations bien différenciées du fait que tous les temps doivent être exécutés rapidement, pour ne conserver que la méthode lente qui nous a régulièrement donné de bons résultats : les inclusions apparaissent nettement sur le fond rose pâle du cytoplasme, en bleu violacé ou en rose-lilas. Mais cette méthode a contre elle un grand inconvénient, celui de son extrême lenteur.

d) *Méthode à chaud.* — Pour pallier ce dernier inconvénient, nous avons pensé à utiliser une autre modalité de la méthode de Giemsa, la méthode à chaud que nous n'avons vu utiliser nulle part pour le diagnostic bactériologique des urétrites à inclusions. Cette méthode à chaud peut se pratiquer suivant deux techniques.

α) Technique de Levaditi et Lépine utilisée en virologie : les lames, après fixation et séchage, sont immergées dans le bain colorant; celui-ci est constitué par le Giemsa habituel (Giemsa L de R.A.L. ou Giemsa de Gübler) à la concentration de XX gouttes pour 10 cm³ de solution tampon à *p*H 7. On opère à l'étuve à 37° ou mieux 45°. La coloration dure douze heures en renouvelant trois ou quatre fois le colorant. On différencie après lavage, par de l'alcool à 95° et on rince immédiatement à l'eau distillée, neutre de préférence. On répète l'opération jusqu'à ce que le fond de la préparation examiné au microscope soit propre et débarrassé de précipité.

Cette méthode nous a donné de bons résultats : les inclusions apparaissent en pourpre ou rose foncé sur le fond rose pâle ou lilas du cytoplasme. Elle a aussi contre elle le fait de durer douze heures et surtout de nécessiter

trois ou quatre fois le renouvellement du colorant. Aussi, nous l'avons bien vite abandonnée au profit de la suivante.

*β*) Technique préconisée par Giroud pour la coloration des rickettsies. Après fixation à l'acétone pendant quinze minutes, les lames sont séchées et lavées ensuite à l'eau distillée *p*H 7 si possible, sinon à l'eau ordinaire. On fait agir pendant cinq minutes le mélange suivant :

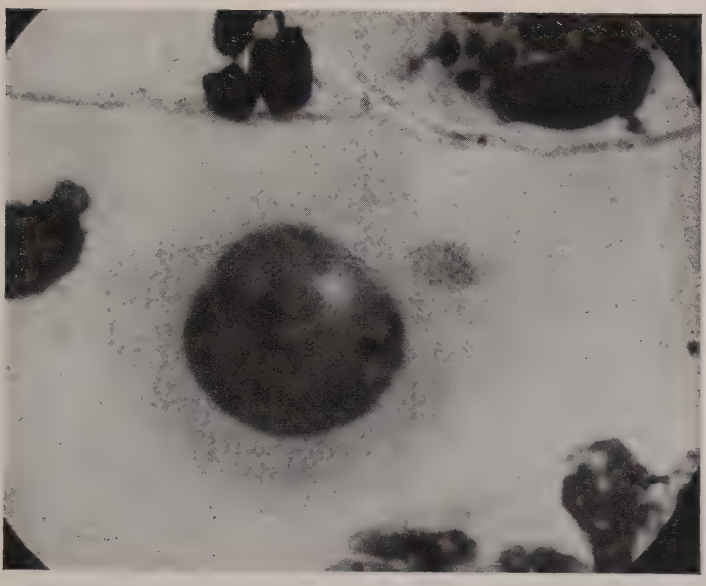
Solution de Giemsa pur ... XXV gouttes
Eau neutre bouillante .... 5 cm³

Il ne faut jamais faire bouillir le mélange à partir du moment où on a ajouté le colorant. On lave ensuite à l'eau distillée. On différencie rapidement pendant quelques secondes dans un mélange à parties égales d'alcool absolu et de xylol. On lave à nouveau, grandement, à l'eau distillée.

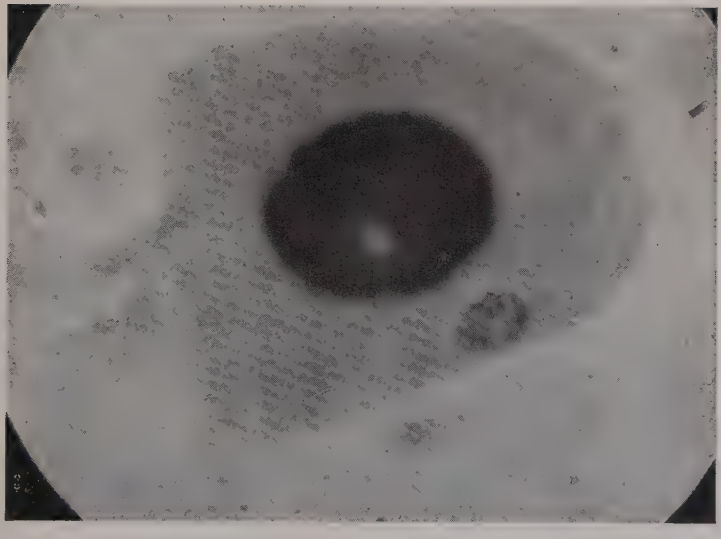
Cette dernière technique donne de très bonnes colorations, bien différenciées, avec cellules colorées en rose, noyaux en rouge très foncé et inclusions intracytoplasmiques en rouge-pourpre se détachant très nettement sur le fond rosé du cytoplasme. Avec cette technique de Giroud, les nuances de coloration sont toujours les mêmes. Le grand reproche fait habituellement au Giemsa ordinaire est son manque d'électivité : il teinte en effet la plupart des éléments d'une même couleur; bien que les tons diffèrent, on est constamment aux prises avec des difficultés d'interprétation. Avec la méthode de Giroud, nous n'avons jamais redouté semblables écueils.

La différenciation avec l'alcool absolu et le xylol est parfois trop prononcée, surtout en cas de frottis pauvre en éléments cellulaires. Dans ce cas, la décoloration par l'acétone, suivie au microscope comme dans la méthode classique, nous a toujours donné satisfaction. Un autre avantage de cette technique est sa rapidité. Nous gagnons encore quelques minutes en réduisant la durée de la fixation : au lieu d'attendre quinze minutes, nous recou-

PLANCHE II



Microphotographie 3.
(× 1.500.)



Microphotographie 4.
(× 1.500.)

vrons la lame d'acétone que nous laissons simplement évaporer, ce qui ne demande que deux à trois minutes.

Cette méthode de GIEMSA à chaud, préconisée par GIROUD pour la coloration des rickettsies, et que M. le Professeur agrégé MOUSTARDIER et nous-même [140, 141] avons proposée récemment pour la coloration des inclusions urétrales, est celle qui permet d'obtenir rapidement et facilement de très bonnes colorations dont l'utilité s'avère indispensable pour la lecture minutieuse et patiente des frottis d'urétrites amicrobiennes; elle nous a permis de mettre en évidence les inclusions cellulaires caractéristiques comme en témoignent les microphotographies 3 et 4 (Planche II).

2° *Coloration de* CASTANEDA *modifiée par* BEDSON.

La préparation est fixée pendant cinq minutes à l'aide du mélange :

| | |
|---|---|
| Formol ..... | 92,5 cm³ |
| Acide acétique glacial ..... | 7,5 cm³ |

On lave à l'eau du robinet.

On colore pendant dix à vingt minutes avec le mélange suivant :

| | |
|---|---|
| Mélange tampon phosphaté à *p*H 7 | 85 cm³ |
| Formol neutralisé ..... | 5 cm³ |
| Bleu de méthylène de LOEFFLER ou Bleu d'UNNA ou Bleu de BORREL .. | 10 cm³ |

Laver à l'eau et différencier ensuite avec une solution aqueuse de safranine à 0,2 p. 100 pendant une à dix secondes, suivant l'épaisseur du frottis. Laver à l'eau, égoutter et sécher.

Cette méthode nous a donné de bonnes colorations mais, outre que les teintes obtenues sont très pâles et qu'il s'agit souvent d'une teinte uniforme beige clair, l'interprétation des images est délicate, en l'absence d'une coloration des inclusions tranchant nettement sur le fond de la préparation, telle par exemple la teinte pourpre

marquée sur le fond rosé des cytoplasmes, qu'on obtient par la méthode de GIEMSA à chaud. Comme il s'agit enfin d'une coloration élective de la virologie, son intérêt ne prendrait toute sa valeur qu'en cas d'urétrites à *Chlamydozoon oculo-genitale*, c'est-à-dire très rarement.

3° *Coloration de* MACCHIAVELLO.

Elle n'est pas différente ici de celle utilisée pour la coloration des rickettsies.

Les frottis ne doivent pas être fixés. Ils doivent être prélevés au maximum quelques heures, même quelques minutes auparavant, sinon les résultats sont médiocres.

Recouvrir la lame fraîchement préparée et non fixée d'une solution aqueuse de fuchsine basique à 0,25 p. 100. Laisser agir cinq à dix minutes. Jeter le colorant et laver rapidement à l'eau. Différencier rapidement le frottis par une goutte d'acide citrique à 0,5 p. 100. Laver à l'eau du robinet. Recouvrir la préparation d'une solution aqueuse à 1 p. 100 de bleu de méthylène pendant dix secondes. Laver et sécher.

Cette méthode nous a donné d'excellents résultats : le fond de la préparation est coloré en bleu; les inclusions ont une teinte rouge rubis tranchant très nettement sur le fond de la préparation et dans le protoplasme cellulaire.

Elle présente cependant trois inconvénients :

*a*) La lecture des étalements doit se faire le jour même de la coloration, car les coloris ne sont pas stables.

*b*) La différenciation à l'acide citrique est délicate, car si elle est mal conduite, la coloration des éléments devient uniforme et l'identification des inclusions impossible; en effet, si on décolore trop, la coloration apparaît uniformément bleuâtre, et dans le cas contraire, uniformément violacée.

*c*) Il est nécessaire de n'utiliser que des colorants absolument frais.

La solution de fuchsine ne dépasse pas une semaine de conservation à la glacière.

La solution d'acide citrique ne se conservant pas plus de quarante-huit heures, il est bon de préparer une solution-mère à 10 p. 100, de conservation indéfinie à la glacière, et de ne préparer la dilution finale à 0,5 p. 100 qu'au moment de l'emploi.

Avec la méthode de Giemsa à chaud, les coloris sont constants, durables, ce qui permet de différer l'interprétation des lames; on évite toute perte de temps, car il n'y a aucun produit nécessitant une préparation extemporanée et le facteur « temps » n'est pas négligeable si l'on songe qu'on doit passer près d'une heure sur chaque lame.

4° *Coloration au bleu de méthylène citraté.*

Nous avons aussi pratiqué cette coloration utilisée par Poleff et Giroud [150, 151] pour la mise en évidence des corps du trachome et recommandée par les auteurs pour l'essai de coloration des virus du même groupe.

Cette méthode est dérivée de celle de Macchiavello. Les auteurs ont constaté que la fuchsine seule ne colore pas les corpuscules trachomateux, tandis que le bleu de méthylène modifie sa teinte au contact de ces corpuscules en présence d'acide citrique ou de citrate d'ammonium, ce qui montre que ce pouvoir n'est pas sous la dépendance de la fonction acide de l'acide citrique mais de sa fonction alcoolique. C'est une méthode très facile à exécuter.

Après fixation des frottis à la chaleur, on colore pendant trois minutes dans le mélange suivant :

| | |
|---|---|
| Bleu de méthylène ..... | 1 g. |
| Acide citrique ou citrate d'ammonium | 0,50 g. |
| Eau distillée ..... | 100 $cm^3$ |

Après coloration, un simple lavage à l'eau du robinet, sans différenciation préalable, est suffisant.

Nous avons obtenu des colorations parfaitement lisibles avec cytoplasme coloré en bleu clair et noyaux en bleu violacé très foncé, mais malgré de patientes recherches nous n'avons pu trouver d'inclusions intracytoplasmiques qui, par analogie avec les corps du trachome, devraient apparaître en rouge-violacé très contrasté.

Pensant que la fixation à la chaleur était trop brutale pour les inclusions, nous avons essayé une fixation plus douce, à l'alcool : nous n'avons pas eu de meilleurs résultats.

Considérant que cette méthode pouvait ne colorer que les inclusions du groupe *Chlamydozoaceae* dont fait partie l'agent du trachome, nous l'avons pratiquée dans les cas où le Giemsa à chaud avait révélé l'existence d'inclusions typiques de *Chlamydozoon oculo-genitale* : là aussi notre échec a été total.

Pratiqué dans plus de 50 cas d'urétrites à inclusions confirmées, sans aucun résultat, nous pensons que cette méthode peut être éliminée.

En conclusion, la méthode de Giemsa à chaud nous paraît la méthode actuellement idéale pour la mise en évidence des inclusions cellulaires urétrales, pour toutes les raisons indiquées plus haut.

### E. - L'examen des lames.

On doit y apporter un soin tout particulier car il constitue le seul moyen de diagnostic que nous possédons pour le *Chlamydozoon oculo-genitale;* de plus, certains auteurs, comme Harkness [93], estiment qu'on trouve beaucoup plus souvent des organismes L à l'examen direct qu'à la culture, rendue difficile par un prélèvement délicat sur une muqueuse fragilisée par l'affection.

L'examen nécessite un grossissement de 1.200 à 1.500 et se fait mieux avec un microscope binoculaire : objectif immersion 1/15, oculaire n° 10, par exemple.

Pour faciliter la recherche, chaque cellule suspecte doit être repérée immédiatement, afin d'être comparée ensuite avec d'autres cellules semblables.

Le repérage peut se faire grâce :

*a*) Aux verniers du charriot mobile.

*b*) A un objectif marqueur spécial, en pointe de diamant (objectif traceur) qui cercle la cellule suspecte d'une circonférence gravée sur le verre de la lame. Dans ce cas, pour éviter la destruction des cellules voisines par le diamant, on recouvre la préparation d'une lamelle couvre-objet sur laquelle sera alors gravé le repère.

*c*) Au micro-viseur de KASEEFF : lame spéciale dont la surface est divisée en rectangles numérotés.

Il faut examiner en détail toute l'étendue de la lame, champ par champ, avant de conclure qu'elle ne contient pas d'inclusions. Ceci peut être long et demander près d'une heure. Si l'on a la chance de découvrir des images d'organismes L ou de *Chlamydozoon* assez typiques, il faut cependant continuer à lire la surface restante, mais alors on peut relâcher son attention. Le plus souvent, les organismes L ou le *Chlamydozoon* sont peu abondants, les images ne sont pas typiques; il est bon alors de refaire un nouveau grattage de contrôle.

Dans l'ensemble, la lecture des lames est plus difficile qu'on ne pourrait le penser après l'étude du cycle évolutif des agents pathogènes, les causes d'erreurs sont multiples, ce qui explique en partie pourquoi la culture confirme rarement les résultats de l'examen direct.

*Difficultés d'interprétation des lames.* — Les causes d'erreurs sont nombreuses, mais vu leur importance, il est nécessaire de les passer toutes en revue pour les bien connaître.

1° *Facteurs tenant au prélèvement lui-même.*

a) *Absence de cellules.* — Cette éventualité ne se produit que lorsqu'on a recueilli seulement l'écoulement

urétral au méat. En faisant un raclage ou un grattage, cette éventualité n'arrive jamais, par définition.

b) *Pauvreté en cellules.* — Ceci est fréquent en cas de grattage peu appuyé. Le diagnostic est impossible, car les cellules parasitées, déjà rares sur un bon prélèvement, sont ici inexistantes.

c) *Placards cellulaires étendus.* — A l'inverse des cas précédents, il y a trop de cellules : les protoplasmes et les noyaux se chevauchent, créant des irrégularités de coloration pouvant simuler des inclusions. C'est surtout dans les prélèvements au niveau du col utérin que cette éventualité peut apparaître : les couches muqueuses superficielles s'arrachant par lambeaux au cours de certaines phases du cycle menstruel. Mais nous avons été quelquefois aussi gêné par ces placards cellulaires dans des prélèvements masculins.

d) *Abondance de mucus.* — Il peut arriver que des traînées de mucus cachent tout élément cellulaire. On y remédie en faisant uriner le malade de suite avant le prélèvement et en effectuant un grattage plus appuyé.

2° *Facteurs dûs au séchage et à la coloration.*

a) *Rétraction des cytoplasmes.* — Le séchage est irrégulier quand l'étalement est trop épais et les cytoplasmes disparaissent ou se rétractent; seuls les noyaux restent intacts. D'où la nécessité de faire des frottis minces et l'avantage d'une fixation immédiate.

b) *Coloration du fond de la préparation.* — Elle est le fait des lames mal décolorées où il persiste du colorant en dehors de l'étalement. Les formes extracellulaires sont ininterprétables et on a du mal à distinguer nettement les cellules.

c) *Décoloration trop poussée.* — Il en résulte une atonie de la préparation; les cytoplasmes ont disparu, seul le

noyau est visible. De même quand on a monté la préparation au baume du Canada trop acide, ou quand elle est trop vieille, un écueil identique surgit.

d) *Irrégularités de coloration.* — Elles se produisent quand on a des placards cellulaires épais qui sont difficiles à imprégner de colorant; quand le colorant utilisé est de mauvaise qualité ou mal préparé (Giemsa ayant trop bouilli par exemple).

### 3° *Artefacts proprement dits.*

Ils sont plus nombreux dans les lames colorées par le Giemsa classique mais, même avec le Giemsa à chaud, ils ne sont pas rares et seules l'habitude et une grande critique permettent de les éliminer dans l'interprétation des images.

a) *Les bactéries banales.* — Elles peuvent être difficiles à différencier des organismes L ou des colonies de *Chlamydozoon*. Quand les microbes sont simplement superposés à la cellule, le doute s'élimine facilement en faisant varier la mise au point. Des bâtonnets intracellulaires prêtent rarement à confusion : la différence est facile à affirmer. En cas de cocci intracellulaires, le diagnostic est plus hésitant car, souvent, entre les cocci, le colorant précipite, donnant à l'ensemble l'aspect d'un amas de corps élémentaires de *Chlamydozoon* ou d'organismes L. Seule, l'étude attentive permet le diagnostic : les bactéries se retrouvent en général avec une fréquence que n'ont pas les ultra-germes. Ceux-ci sont rouge-pourpre, celles-là bleu-violacé. Les organismes L sont polymorphes.

b) *Les précipités de colorant.* — Avec le Giemsa il arrive souvent que le colorant forme des précipités de grains très fins difficiles à différencier d'organismes L intra ou extracellulaires. Un amas important et isolé de

grains peut aussi simuler une colonie de *Chlamydozoon :* dans ce cas, la taille des grains est inégale et cette inégalité empêche une erreur grossière. De plus, on les retrouve le plus souvent sur une très grande étendue de la préparation, tandis que les organismes L ne sont pas abondants.

c) *La désintégration nucléaire.* — Quand une cellule souffre, son noyau entre en pycnose; il rejette dans le cytoplasme des grains de taille inégale et de la même coloration que le noyau, violette, mais parfois pourpre au Giemsa. Ces exclusions nucléaires peuvent simuler à s'y méprendre des inclusions de *Chlamydozoon* ou d'organismes L, suivant que la lyse nucléaire sera totale, donnant des granulations très fines, ou partielle, libérant des granulations inégales et mal réparties. La difficulté se trouve accrue du fait que toute cellule parasitée meurt et son noyau entre en pycnose. Dans les cellules remplies de granulations d'organismes L ou de *Chlamydozoon,* il existe donc souvent en grande quantité des produits de désintégration nucléaire. Le diagnostic ne peut dans ce cas être affirmé que si l'on rencontre des aspects typiques en d'autres points de la préparation.

*Pratiquement* donc, on ne peut retenir des inclusions même apparemment typiques que dans des cellules dont le noyau a une intégrité absolument parfaite, dont les bords ne sont ni crénelés, ni dentelés, ni déchiquetés.

d) *La superposition de deux noyaux.* — En se chevauchant, deux noyaux peuvent donner une fausse image de croissant type *Chlamydozoon oculo-genitale.* Mais ce croissant est de couleur plus claire que le reste des noyaux apparemment unique; et, surtout, il n'en est pas séparé comme il devrait l'être par un espace clair et fait corps avec lui.

e) *Les érythrocytes en décomposition.* — Les érythrocytes en décomposition donnent des granulations éparses

ou amassées en morula bleu foncé ou rouge pourpre qui, si elles se superposent à une cellule, évoquent un groupe de granules élémentaires d'organismes L ou un début de colonie de corps initiaux de *Chlamydozoon*. Mais, en faisant varier la mise au point, le doute disparaît. Harkness [93] fait d'ailleurs remarquer que les colonies de *Chlamydozoon* de cette taille ne sont normalement pas azurophiles.

Remarquons en passant que les frottis de cultures d'organismes L en milieu liquide à base de cœur bœuf renferment parfois de ces images en morula qu'il faut alors bien différencier des corps élémentaires d'organismes L et qui ne sont pas autre chose que les granulations azurophiles d'hématies détruites par la préparation du milieu et provenant du cœur de bœuf.

f) *Les cellules sanguines* peuvent être présentes sur l'étalement et donner lieu à des erreurs. Un macrophage avec ses grains intracytoplasmiques peut en imposer pour une cellule parasitée, mais ses granulations ne sont pas pourpres. Les granulations éosinophiles d'un polynucléaire détruit peuvent simuler les organismes L extracellulaires. Il faut donc se méfier des préparations contenant de nombreuses hématies ou de nombreuses cellules éosinophiles (en cas d'urétrite allergique par exemple).

g) *Les cellules dont la vitalité est épuisée* sont aussi une source d'erreurs. Leur cytoplasme peut prendre un aspect réticulé et granuleux. De grosses granulations azurophiles homogènes, intracytoplasmiques, simulent des corps élémentaires de *Chlamydozoon*. Mais leur taille est inégale. Elles sont, soit trop grosses pour être des corps initiaux homogènes, soit en nombre trop grand pour que l'erreur soit possible. On peut en trouver qui sont extracellulaires. Quand elles sont d'une taille moyenne et en petit nombre, le diagnostic devient délicat.

Quelquefois, ces granulations sont dans des vacuoles qui,

quand elles sont suffisamment grandes, peuvent échancrer le noyau et donner l'aspect d'une colonie typique de *Chlamydozoon*. L'inégalité des granulations, leur taille habituellement plus grosse, là encore, font lever le doute.

Il convient donc de rejeter toute cellule dont le noyau n'est pas intact, dont le cytoplasme vacuolaire présente des pommelures claires, et se méfier des lames présentant une abondance de cellules réticulées et granuleuses.

### F. — Diagnostic positif des inclusions.

Les causes d'erreurs sont donc nombreuses et les erreurs faciles. N'en sont pas dispensés d'ailleurs ceux qui sont habitués à la lecture de ces frottis. Même en présence d'un aspect typique, il faut discuter absolument toutes les possibilités d'artefacts avant d'affirmer le diagnostic.

Les premiers auteurs, dont Lindner [125], se basaient plus sur la morphologie que sur les caractères de coloration pour identifier les inclusions du *Chlamydozoon oculogenitale* et les différencier des artefacts car, selon eux, il était plus facile de faire varier la couleur d'un élément organisé que sa morphologie. En effet, le corps élémentaire normalement azurophile peut apparaître en rouge pourpre, donc acidophile comme un corps initial si la décoloration est assez poussée (Weiss [215], Harkness [93]). La coloration dépend en effet de la qualité du colorant, du *p*H de la solution qui l'a dilué et de l'intensité de la décoloration. Le premier facteur est facile à éliminer. Le deuxième aussi par l'emploi de solutions tampons appropriées. Mais le troisième est un facteur purement personnel. Harkness n'hésite pas à pousser au maximum la décoloration pour avoir sur la préparation plus de rouge que de bleu et pour éliminer toute surcharge de colorant et toute cause d'artefact. Notre Giemsa à chaud imprègne fortement de colorant tous les éléments du frottis : d'où la nécessité de pousser à fond une décoloration qui mettra en valeur le rouge pourpre de l'inclu-

sion et éliminera au maximum les artefacts. En définitive, dans les cas difficiles, à condition que la lame soit assez décolorée, ce sont la nuance de la coloration jointe à la morphologie de l'inclusion suspecte, la comparaison entre plusieurs images du frottis qui permettront le diagnostic positif.

### G. - Diagnostic différentiel des inclusions.

Une fois toutes les causes d'erreur éliminées, on se basera pour différencier les inclusions dues au *Chlamydozoon* des inclusions dues aux organismes L, sur leur situation et leur morphologie, sur leurs nuances de coloration. D'ailleurs, l'association des deux agents est possible : nous en avons observé un cas (observation n° XLVI).

D'une façon générale, le polymorphisme des inclusions est en faveur des organismes L, leur uniformité, en faveur du *Chlamydozoon.*

#### 1° « *Chlamydozoon oculo-genitale* ».

Les inclusions apparaissent plus grosses, plus denses, mieux groupées que celles des organismes L. Elles sont d'une taille égale à l'intérieur de la même cellule, mais deux colonies situées dans deux cellules différentes sont composées de granulations dont la taille est différente dans chaque colonie.

Les corps initiaux apparaissent en colonies paranucléaires échancrant le noyau ou le coiffant en croissant, mais toujours séparés de lui par une zone claire. Ils peuvent aussi former des colonies régulières loin du noyau. Ils sont azurophiles.

Les corps élémentaires forment de petits granules acidophiles truffant le cytoplasme et, dans certains cas, s'échappant de lui.

#### 2° *Organismes L.*

a) *Formes extracellulaires :* ce sont des anneaux, virgules, sphérules, ovoïdes, filaments, des formes bacillaires

ou vibrioniennes, des granulations très ténues évoquant des grains de chromatine nucléaire. Quelquefois, on observe des groupements de granules en amas plus ou moins régulier évoquant l'idée d'une minuscule colonie ressemblant à une morula.

Pour certains auteurs, DIENES, en particulier, beaucoup de ces aspects, les anneaux par exemple, ne sont que des artefacts. Nous soulignerons que les affinités tinctoriales de ces formes vraies sont souvent faibles et on les confond facilement avec le fond de la préparation, d'où l'intérêt d'une étude minutieuse et patiente. Ces formes extracellulaires sont les plus fréquentes.

b) *Formes intracellulaires.* — Tous les aspects précédents peuvent se rencontrer en inclusions intracytoplasmiques. Quelquefois, on observe des aspects rickettsiformes dont le cytoplasme est véritablement truffé.

TOPLEY et WILSON [193], TURNER [205] contestent l'existence de ces formes intracellulaires des organismes L. Pour HARKNESS [93], elles existent et nous en avons trouvé de typiques dans des cas d'urétrite de WAELSCH.

Quelquefois, malgré une étude minutieuse et patiente des frottis, le diagnostic positif est hésitant : très rares inclusions, aspects extracellulaires suspects, mais difficiles à différencier des artefacts, images assez typiques mais dans une cellule dont le noyau n'est pas intact, et le cytoplasme plus ou moins anormal; le diagnostic différentiel ne peut être précisé. On ne peut rien conclure de ce premier examen microscopique. De plus, si on ne trouve pas d'inclusions suspectes mais que, cliniquement, on pense fortement à la possibilité d'une urétrite à inclusions, le prélèvement a pu être effectué pendant une phase de latence du virus. Pour toutes ces raisons, de toute évidence, un deuxième prélèvement s'impose à quelques jours du premier, et une culture est alors très utile. C'est le diagnostic des urétrites à inclusions par la culture qui constitue la deuxième partie de notre travail.

## II. — CULTURES.

La culture des organismes L requiert l'emploi de milieux sélectifs où la présence d'éléments divers, inhibant la pousse des bactéries banales (antibiotiques par exemple) autorise une asepsie peu rigoureuse dans les prélèvements et les manipulations.

*Principes généraux de la culture des organismes L.* — Les prélèvements sont ensemencés en milieu liquide qu'on maintient à l'étuve à 37° pendant quatre jours. Une goutte de ce milieu est alors placée sur une boîte de Pétri contenant un milieu solide de même composition et étalée à la surface. La boîte est mise à l'étuve et examinée à partir du deuxième ou du quatrième jour. L'atmosphère humide nécessaire à la croissance des organismes L est maintenue par un récipient contenant de l'eau et mis dans l'étuve.

Certains auteurs recommandent de faire incuber les cultures en anaérobiose relative ou en atmosphère contenant 5 à 10 % de $CO_2$ : casier à gonocoques par exemple. Ainsi, alors qu'après deux à quatre jours d'incubation à 37° en aérobiose la taille des colonies varie entre 0,5 et 1 mm., en anaérobiose les colonies seraient un peu plus grandes. Nous n'avons pas pu vérifier ce fait en pratiquant cette anaérobiose et celle-ci ne semble pas à notre avis favoriser la croissance des organismes L humains.

Si on ensemence sur milieu solide directement dès le début en même temps qu'en milieu liquide, on peut gagner quelques jours si toutefois les organismes L veulent bien pousser, ce qui est rare.

*Composition des milieux.* — La pousse des organismes L exige un bouillon ou une gélose nutritive, très riches et toujours enrichis de sang, sérum ou ascite, additionnés, en principe, d'inhibiteurs bactériens, quoique ces

derniers ne nous aient pas paru absolument nécessaires même pour les milieux liquides.

### A. - Le prélèvement.

Nous avons utilisé comparativement deux méthodes :

#### 1° *Lavage de l'urètre antérieur.*

C'est la technique préconisée par Harkness [93]. Le milieu liquide sert à faire un petit lavage de l'urètre antérieur. Il est recueilli ensuite et mis à l'étuve.

a) *Chez l'homme.*

— *Sur le malade debout* on utilise soit une seringue ordinaire à laquelle on adapte une aiguille mousse et courbe (aiguille à injection des glandes de Bartholin d'un calibre fort, ou mieux sonde à intubation œsophagienne pour rats), soit une seringue de Janet, soit une poire de caoutchouc à laquelle on ajuste une pipette de verre courbée. C'est cette dernière méthode qui nous a paru la meilleure.

Après désinfection du gland à l'alcool, on aspire quelques centimètres cubes (2 à 3 $cm^3$ pour l'urètre antérieur, 6 à 8 $cm^3$ pour atteindre l'urètre postérieur) du milieu liquide. On les injecte dans l'urètre en ayant soin de placer sous la verge un couvercle de boîte de Pétri dans lequel s'écoule le liquide de lavage. On répète cette opération trois ou quatre fois en réinjectant le liquide recueilli dans la boîte de Pétri. On remet le liquide dans le tube de culture sur lequel on a marqué le nom du sujet et la date du prélèvement et on transporte le tube à l'étuve à 36°-37°.

— *Sur le malade couché.* On nettoie de la même façon le gland et la fosse naviculaire à l'alcool, puis, à l'aide d'une pipette droite montée sur une poire de caoutchouc, on aspire quelques centimètres cubes du milieu que l'on injecte dans l'urètre. La verge est maintenue verticale par

un aide qui, de son autre main, comprime le canal au ras du pubis. Le milieu de culture est « récupéré » en inclinant la verge sur un couvercle de boîte de Pétri et le liquide est chassé en exprimant la verge entre le pouce et l'index, ce qui permet la pénétration du liquide dans toutes les anfractuosités de la muqueuse. Cette opération est répétée deux ou trois fois.

b) *Chez la femme.* — Le lavage de l'urètre se fait de la même façon, en injectant le liquide de culture dans l'urètre et en le recueillant dans une boîte de Pétri.

2° *Prélèvement par écouvillonnage*
(préconisé par Borel [9, 10])

On utilise pour tout matériel un écouvillon monté stérile (type prélèvement pour culture de gonocoques). Au moment du prélèvement, on le trempe dans le flacon contenant le milieu liquide.

a) *Chez l'homme.* — On fait pénétrer l'écouvillon de 4 à 5 cm. dans le canal, toujours après désinfection du gland et de la fosse naviculaire. Une fois en place, on tourne l'écouvillon en écrasant contre lui les parois urétrales. On ressort l'écouvillon, on l'étale sur le milieu solide. Puis on casse l'extrémité dans le flacon de milieu liquide ou on le coupe avec des ciseaux stériles.

b) *Chez la femme.*

$\alpha$) A l'urètre : un doigt vaginal bloque contre la symphyse pubienne le canal dans lequel a été introduit l'écouvillon.

$\beta$) Au col de l'utérus : on nettoie l'exocol à la pince porte-tampon. Puis on fait pénétrer l'écouvillon dans le canal cervical cependant que l'on écrase le col entre les valves du spéculum.

$\gamma$) Dans le vagin : on frotte les parois latérales avec l'écouvillon.

c) *Prélèvement conjonctival.* — On racle au tampon monté la sécrétion conjonctivale.

d) *Au niveau de l'anus, du canal anal, du rectum, du côlon même,* on effectue un raclage avec l'écouvillon.

En cas de syndrome de Fiessinger, Leroy et Reiter, le liquide articulaire sera ensemencé directement après avoir été recueilli aseptiquement par ponction.

La technique de prélèvement d'Harkness par lavage est à coup sûr très « antibactériologique ». Lorsqu'on l'utilise, il est nécessaire d'employer des milieux à haute teneur en antibiotiques ce qui, nous le verrons plus tard, rend l'interprétation des résultats de la culture délicate. Elle est inutilisable chez la femme, vu la difficulté d'adapter le couvercle d'une boîte de Pétri au méat urinaire; elle est inutilisable avec des milieux sans inhibiteurs bactériens. Son emploi est limité aux voies urogénitales uniquement.

Pour toutes ces raisons, nous l'avons vite abandonnée pour adopter l'écouvillonnage de Borel, technique beaucoup plus simple, rapide et bactériologique. Elle n'a aucun des inconvénients de la technique d'Harkness. Le seul incident qu'elle offre vient de ce que le coton peut se séparer du manche de l'écouvillon et rester dans l'urètre; dans ce cas, l'extraction à la pince crocodile ne présente ni dangers, ni difficultés.

### B. - Les milieux de culture.

Les organismes L sont difficiles à cultiver et nécessitent des milieux très riches. Cependant, certains auteurs, qui pensent que ces organismes ne sont pas d'une si grande fragilité qu'il est communément admis, pensent aussi qu'ils peuvent s'accommoder de milieux moins riches que les milieux habituellement proposés pour leur culture. Nous n'avons jamais pu cultiver d'organismes L sur les milieux ordinaires de la bactériologie courante malgré de multiples essais.

*Les organismes L peuvent-ils pousser sur les milieux habituels du gonocoque ?*

En cas de réponse affirmative, un grand progrès serait accompli dans le diagnostic des urétrites, car en une seule culture on pourrait mettre en évidence soit le gonocoque, soit les organismes L, soit les deux associés. Brown et Hayes [16], Salaman et ses collaborateurs [162], Dienes [33], Borel [10] ont pu cultiver des microcolonies L sur les milieux servant à l'isolement du gonocoque. Avec le milieu, qui, à l'hôpital Sainte-Anne de Toulon, sert à l'isolement des *Neisseria* (gélose T au sang), nous n'avons jamais pu cultiver d'organismes L ni à l'état pur, ni même associés à d'autres bactéries. D'ailleurs, tous les auteurs qui ont pu cultiver des colonies L sur les milieux du gonocoque reconnaissent que les microcolonies sont mêlées à celles du gonocoque et de diverses bactéries et qu'il faut de nombreux repiquages pour éviter l'étouffement des microcolonies L par les bactéries. Et ceci retarde d'autant le diagnostic. Force est donc bien de s'adresser, pour cultiver les organismes L, à des milieux sélectifs. Ceux-ci sont multiples, chaque auteur utilisant pour sa part un milieu personnel.

Citons les principaux :

— milieu de Dienes (1940) [31] : c'est une gélose au sang cuit additionnée de 30 p. 100 de liquide d'ascite tamponné;

— milieu de Warren et Sabin (1942) [210, 211];

— milieu de Beveridge (1943) [5];

— milieu de Klieneberger-Nobel (1945) [112], qui est sensiblement voisin du milieu de Dienes : il s'agit d'une gélose au sang cuit additionnée de 30 p. 100 de sérum de cheval;

— milieu de Edward (1947) [60] : c'est une infusion de cœur de bœuf peptonée à 1 p. 100 à *p*H 8, additionnée au moment de l'emploi de 20 p. 100 de sérum de cheval,

10 p. 100 d'extrait frais de levure, 60 unités de pénicilline par cm³, 1 pour 2.000 d'acétate de thallium;

— milieu de Smith, Morton et Leberman (1950) [174];

— milieu de Bushby (1950) (*in* Harkness [93]);

— milieu de Roiron, Ratner, Durel et collaborateurs (1950) [10, 56, 57, 169].

Nous avons utilisé concurremment dans chaque cas d'urétrite non gonococcique, trois milieux : ceux de Warren et Sabin, de Smith, Morton et Leberman, de Bushby, afin de comparer leur valeur respective.

1° *Milieu de* Warren et Sabin.

On prépare une infusion à 2,5 p. 100 de cœur de bœuf frais, dégraissé et haché finement.

Dans le filtrat encore chaud, on ajoute 1 p. 100 de peptone Pfanstiehl (ou à défaut de la peptone ordinaire en doublant la dose). On ajuste à *p*H 8,2 au moyen du rouge de Crésol. On porte à l'autoclave à 120° pour précipiter les phosphates. On filtre. On ajoute 0,5 p. 100 de glucose. On répartit le milieu en tubes de 10 cm³ qui seront stérilisés à l'autoclave. On laisse refroidir à 50° et on ajoute 30 p. 100 de liquide d'ascite ou 10 p. 100 de sérum de lapin.

Pour le milieu solide on ajoute 2 p. 100 de gélose au milieu liquide.

La pousse optima se fait en aérobiose; le *p*H ne doit jamais descendre au-dessous de 7.

En 1948, Sabin [161] proposa quelques modifications de détail à son milieu, notamment la suppression de la peptone.

2° *Milieu de* Smith, Morton et Leberman.

*Il s'agit d'un milieu solide* qui est ensemencé directement sans passage par un milieu liquide.

Préparer une infusion de cœur de bœuf frais à 2,5 p. 100, dégraissé et finement haché; ajouter au filtrat encore

chaud 1 p. 100 de peptone et 1,5 p. 100 de gélose; ajuster colorimétriquement le *p*H à 7,8 au moyen du rouge de phénol; autoclaver à 120° pour précipiter les phosphates et filtrer à chaud à l'autoclave; ajouter au filtrat 0,5 p. 100 de chlorure de sodium; répartir en tubes de 20 cm³ qui seront stérilisés à l'autoclave; laisser refroidir à 50° et ajouter alors 25 p. 100 de liquide d'ascite; couler en boîte de PÉTRI.

*Milieu liquide.* — Dans le cas où la culture sur milieu solide est envahie par des bactéries banales, on fait un passage par ce milieu liquide. On laisse deux jours à l'étuve et on repasse sur milieu solide.

On prépare une infusion de cœur de bœuf à 2,5 p. 100 qu'on ajuste à *p*H 7,8.

On porte à l'autoclave pour précipiter les phosphates. Dans le filtrat on ajoute :

| | |
|---|---|
| Azothydrate de sodium .. | 1 p. 10.000 |
| Cristal violet ..... | 1 p. 100.000 |

On répartit en tubes de 5 à 8 cm³ qui sont stérilisés à l'autoclave.

Le milieu coloré en violet doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'évaporation. En 1951, les auteurs [139] déclarent avoir isolé avec leur milieu les organismes L du tractus génito-urinaire de 16 hommes sur 80 (20 %) et de la moitié environ de 18 femmes qui se présentèrent elles-mêmes à leur clinique urologique.

### 3° *Milieu de* BUSHBY.

Il est ainsi composé :

| | | |
|---|---|---|
| Protéose peptone Difco .. | 1 | p. 100 |
| Glucose ..... | 3 | p. 100 |
| ClNa ..... | 0,5 | p. 100 |
| Marmite ..... | 1 | p. 100 |
| Sulfathiazol ..... | 0,1 | p. 100 |
| Acétate de thallium ..... | 0,0125 | p. 100 |

La marmite est un extrait concentré de différentes levures, vendu dans les épiceries anglaises et renfermant les différents éléments du complexe vitaminique B, en particulier 1,5 mg. par once de lactoflavine et 16,5 mg. de vitamine PP.

Dissoudre la peptone dans l'eau distillée chaude; ajouter le *p*H à 8,2 par le rouge de phénol; faire bouillir pour précipiter les phosphates puis filtrer à chaud.

Dissoudre ensuite séparément dans le reste d'eau distillée, les autres produits à l'exception du sulfathiazol que l'on dissout dans quelques centimètres cubes d'eau légèrement alcaline (on peut d'une façon plus pratique utiliser des solutions spécialisées de sulfathiazol telle par exemple que la soluthiazomide en solution à 20 p. 100).

Ajuster à *p*H 8; répartir en flacons de 8 cm³ qui seront stérilisés à l'autoclave à 115° pendant vingt minutes; le milieu se conserve trois mois à la glacière ou à la température du laboratoire; pour le rendre plus sensible on peut lui ajouter :

Vitamine $B_1$ = aneurine.
Vitamine $B_6$ = pyridoxine.
Vitamine PP = acide nicotinique.

Sa conservation n'est plus alors que de huit jours.

Au moment de l'emploi on ajoute par flacon :

Sérum de cheval .... 2 cm³ (20 p. 100)
Sang total de cheval 1 cm³ (10 p. 100)
Pénicilline 100 unités par cm³ = antibiotique inhibant la pousse des bactéries Gram positif.
Polymyxine 100 unités par cm³ = aérosporine, inhibant les bactéries Gram négatif.

Une fois sang, sérum et antibiotiques ajoutés, le milieu ne se conserve plus que huit jours à la glacière.

Pour le milieu solide ajouter 2 p. 100 de gélose.

4° *Milieu utilisé par* Mme Roiron-Ratner *dans le service de* Durel *à Paris.*

Il s'agit simplement du milieu de Bushby modifié par l'auteur : la dose de peptone est triplée, la proportion de dextrose réduite d'un tiers, celle de marmite de moitié. Le sulfathiazol est supprimé. Les vitamines non indispensables ne sont pas utilisées. Le milieu est préparé suivant la même technique et réparti en flacons de 10,5 $cm^3$. L'enrichissement du milieu au moment de l'emploi est plus important puisqu'on ajoute par flacon 1,5 $cm^3$ de sang total, 3 $cm^3$ de sérum. Mornet et Orue [138] ayant montré en 1950 que le sang ou le sérum des divers animaux convenaient à une bonne pousse, le sang et le sérum utilisés sont indifféremment d'origine humaine ou animale.

La quantité d'antibiotiques utilisée est cinq fois plus importante que dans le milieu de Bushby, mais les antibiotiques sont supprimés du milieu solide. La polymyxine est utile mais non indispensable. La pénicilline n'est ajoutée qu'au milieu liquide car la pousse des bactéries banales étoufferait les organismes L. Les milieux solides ne contiennent pas d'antibiotiques pour éviter la transformation d'une bactérie en sa forme L.

*Valeur comparée de ces différents milieux.* — La lecture des résultats se faisant au microscope, il s'agit d'obtenir des milieux parfaitement transparents. C'est pourquoi nous n'avons pas essayé les milieux de Dienes et de Klieneberger-Nobel qui, utilisant une gélose au sang cuit, sont trop opaques pour être lus avec facilité. A ce point de vue le milieu de Bushby marque un réel progrès mais, incontestablement, les milieux de Warren et Sabin et de Smith et Morton, et surtout ce dernier, sont les meilleurs.

D'autre part, il faut s'efforcer de se prévenir contre la pousse des bactéries banales. Le milieu de Warren et

Sabin n'en est aucunement prémuni. Celui de Smith nécessite des manipulations délicates pour éviter la souillure des germes banaux; mais, si cette éventualité se présente, le passage par le milieu liquide contenant les substances colorantes redresse la situation. Ici c'est le milieu de Bushby qui offre le plus de garanties.

Quoi qu'il en soit, ces trois milieux nous ont permis d'isoler des microcolonies L caractéristiques dans de nombreux cas. Mais jamais nous n'avons pu obtenir de culture positive directement, sans passer par le milieu liquide, ce qui demande sept à huit jours d'attente. Même le milieu de Bushby enrichi de vitamines n'a pas échappé à cette règle. Or, il serait intéressant d'obtenir un diagnostic rapide.

C'est pourquoi nous nous sommes efforcé de réaliser un milieu commode, facile à préparer, transparent et très bien lisible, permettant une pousse abondante de colonies plus larges et identifiables à la loupe simple ou même à l'œil nu, dans des délais minimum en évitant plusieurs passages.

Partant du milieu de Bushby, nous avons remplacé la peptone par des hydrolysats de protéines, ce qui enrichit le milieu et devrait théoriquement permettre l'apparition de colonies plus larges, comme elles se présentent classiquement dans les cultures effectuées en anaérobiose relative, du fait du succinate de soude que renferment les protéolysats. Brisou et Babin [14] ont en effet obtenu des cultures florissantes en aérobiose d'anaérobies en milieu au succinate de soude et aux hydrolysats de protéines. Ce milieu ainsi constitué ne nous a jamais permis un seul isolement d'organismes L. La raison vient de ce que le *p*H ne peut être maintenu à 8 après stérilisation, les acides aminés contenus dans le protéolysat étant libérés par les hautes températures de stérilisation.

Nous avons alors enrichi le milieu de Bushby d'une autre manière : les constituants de ce milieu ne sont pas

intégrés dans de l'eau distillée, mais dans un bouillon de viande ordinaire préparé auparavant suivant la méthode habituelle, et dans les mêmes proportions. Avec ce milieu nous avons obtenu des cultures directement sur le milieu solide en quatre jours. Mais le milieu obtenu de cette manière est peu transparent : son opacité relativement grande rend la lecture microscopique difficile, parfois impossible. Eu égard à ceci et au fait que sa préparation est longue et complexe, nous l'avons abandonné.

Nous nous sommes alors tourné vers les milieux à base de cœur de bœuf et nous pensons avoir répondu à toutes les conditions posées ci-dessus, par une heureuse combinaison des milieux de Smith et de Sabin et par leur enrichissement. Voici le milieu que nous proposons :

5° *Milieu personnel.*

a) *Milieu solide :* on prépare une infusion à 3 p. 100 de cœur de bœuf frais, dégraissé et finement haché. Dans le filtrat encore chaud on ajoute 3 p. 100 de peptone ordinaire et 1,5 p. 100 de gélose. Le *p*H est ajusté colorimétriquement au rouge de crésol à 8,2. On porte à l'autoclave à 120°, quinze minutes pour précipiter les phosphates. On filtre à chaud dans l'autoclave. On ajoute dans le filtrat 1 p. 100 de glucose et 1 p. 100 de chlorure de sodium. On répartit en flacons de 10 cm³ qui sont stérilisés à l'autoclave à 115° une demi-heure. Le milieu se conserve trois mois à la température du laboratoire.

b) *Milieu liquide :* il a la même composition sauf, bien entendu, la gélose.

*Au moment de l'emploi* on ajoute par flacon :

1,5 cm³ de liquide d'ascite (15 p. 100).
2 cm³ de sérum humain ou animal (20 p. 100).
X gouttes d'extrait globulaire.

Pour le milieu liquide seulement, 500 unités de pénicilline G.

La conservation est réduite alors à quelques jours, à la glacière.

Ce milieu est simple, facile à préparer, parfaitement transparent car il ne contient pas de sang remplacé par l'extrait globulaire : il nous a donné des cultures abondantes, rapides, apparaissant souvent trois à quatre jours après l'ensemencement sur milieu solide sans passer par le milieu liquide.

En anaérobiose relative et sous $CO_2$, les colonies ne nous ont pas semblé plus larges. Nous avons essayé l'action des facteurs de croissance vitaminiques B sur ce milieu : la pousse des organismes L n'a pas paru facilitée et nous concluons à l'inutilité de ces vitamines. Nous recommandons de garder dans l'étuve une atmosphère très humide ou de sceller les boîtes de culture avec un mélange de paraffine et de vaseline. Nous pouvons donc préconiser et recommander l'usage d'un tel milieu, facile à préparer, transparent et permettant une pousse abondante et rapide en quelques jours.

*Les passages d'un milieu à un autre* pour le repiquage et la conservation des organismes L :

— *De milieu liquide à milieu solide.* Les organismes L ayant tendance à se sédimenter au fond du tube de culture, on commence par agiter le tube. Puis on prélève à la pipette quelques gouttes du milieu. On les dépose à la surface d'une boîte de Pétri et on les étale à l'aide d'un fil de platine coudé à angle droit.

Quand il n'y a pas de culture apparente même après agitation, on centrifuge la culture et on ensemence le culot par étalement sur une boîte de Pétri.

— *De milieu liquide à milieu liquide.* On prélève à la pipette quelques gouttes du milieu ancien après agitation et on les dépose dans le milieu neuf.

— *De milieu solide à milieu liquide.* On découpe soigneusement un petit bloc de gélose sur lequel on a repéré

les microcolonies et on l'introduit dans un tube de milieu liquide.

— *De milieu solide à milieu solide.* Les colonies L étant profondément incrustées dans la gélose, les techniques classiques sont inutilisables. On a recours à la méthode des décalques : on dépose sur le milieu vierge une goutte de sérum puis on découpe dans le milieu déjà ensemencé un fragment de gélose dont on applique la face porteuse de microcolonies sur la goutte de sérum; après quelques jours de contact on enlève le fragment. Si on veut obtenir une culture plus abondante, on promène le fragment sur toute la surface du milieu neuf pour bien étaler avec la goutte de sérum les colonies L. On laisse en place le fragment de gélose et on porte à l'étuve.

### C. - L'examen des cultures.

#### 1° *L'examen des cultures en milieu liquide.*

a) *Macroscopiquement.* — Quand une opalescence visible à l'œil nu apparaît, c'est en général tardivement, après deux à trois semaines d'étuve. Si on jette alors une goutte de bleu éosine dans la culture, on observe un anneau rose.

b) *Microscopiquement.*

$\alpha$) Examen immédiat au fond noir ou au contraste de phase.

$\beta$) Examen d'une goutte après coloration et après avoir agité le milieu pour resuspendre le dépôt des organismes L sédimentant facilement au fond du tube.

$\gamma$) Examen du culot de centrifugation coloré par le Giemsa.

En milieu liquide, on observe avant tout un polymorphisme marqué des éléments qui apparaissent sous l'aspect d'anneaux, virgules, granules, triangles, carrés, formes bacillaires, vibrioniennes, spirillaires et surtout formes

filamenteuses prédominantes, beaucoup de ces formes résultant de la distorsion d'éléments plus caractéristiques.

2° *L'examen des cultures sur milieu solide.*

Il nécessite des méthodes spéciales, car les colonies sont microscopiques, mesurant de 1/10 de mm. à 1 mm., leurs éléments ne sont pas colorables par les colorants habituels des bactéries, sont très fragiles (surtout les formes géantes), disloqués souvent au cours des manipulations, ce qui explique leur polymorphisme habituel.

Les microcolonies apparaissent au bout de deux à quatre jours : elles sont caractéristiques, facilement et rapidement identifiables : c'est sur la culture en milieu solide que se fait le diagnostic.

a) *A l'œil nu,* en observant à jour frisant et en faisant varier l'incidence de la lumière, on peut avoir la chance de constater la présence de petits points surélevés à la surface du milieu, évoquant l'aspect de gouttes de rosée incrustées dans la gélose et ne dépassant jamais le diamètre de 1 mm.

b) *A un faible grossissement.*

*Examen direct et identification* (100 à 300 fois environ : par exemple oculaire 10, objectif 3) : au microscope ou avec une grosse loupe type loupe binoculaire d'entomologiste, on examine directement la culture à travers l'épaisseur de la gélose.

La colonie est identifiée par l'existence de trois zones concentriques :

- zone centrale opaque, enchâssée à l'intérieur de la gélose, difficilement détachable à l'anse de platine;
- zone intermédiaire plus claire, à l'intérieur de laquelle il apparaît parfois des sortes de vacuoles (les corps globuleux);
- zone périphérique : halo encore plus clair, contenant encore quelques vacuoles souvent difficiles à voir.

*Cet aspect pathognomonique* apparaît en déposant à la surface du milieu solide I goutte d'une solution alcoolique à 1 p. 100 de bleu azur ou de bleu de méthylène. (Voir Planche III, microphotographies 5 et 6.)

On pourra ainsi identifier des colonies lisses ou rugueuses : les colonies lisses seraient toujours saprophytes, des colonies rondes mamelonnées ou non : le mamelon signant le pouvoir pathogène (Siboulet [169]).

c) *Au moyen grossissement. Examen plus détaillé des constituants des microcolonies* (× 600 environ).

α) Méthode de Dienes : sur une lamelle on laisse dessécher un badigeonnage de la solution suivante :

| | | |
|---|---|---|
| Bleu de méthylène ..... | 2 | g. |
| Bleu azur II ..... | 0,5 | g. |
| Maltose ..... | 2 | g. |
| Carbonate de soude ..... | 0,10 | g. |
| Eau q. s. p. ..... | 10 | $cm^3$. |
| On peut ajouter comme conservateur | | |
| l'acide benzoïque ..... | 0,2 | g. |

On découpe dans la gélose un fragment porteur des microcolonies à étudier. On le dépose sur une lame, la face porteuse des colonies vers le haut. On dépose la lamelle et on lutte à la paraffine. La gélose se colore au contact de la lamelle et les éléments de la colonie ne subissent pas la moindre distorsion. Les éléments mobiles restent mobiles, on fait ainsi pratiquement un examen à l'état vivant.

La préparation se conserve deux à trois jours.

L'examen nécessite un éclairage fort, vu l'épaisseur de la gélose et sa coloration.

β) Méthode de Tulasne : le fragment de gélose est placé directement entre lame et lamelle et examiné au contraste de phase. Les éléments sont donc encore moins traumatisés. Cette méthode nécessite un milieu parfaitement transparent.

γ) Examen direct de la microcolonie *in situ,* recouverte d'une lamelle. Ceci n'est possible qu'à condition que le milieu soit assez transparent. Les milieux au sang cuit, ou ceux enrichis au moment de l'emploi avec du sang, empêchent cet examen. L'ascite et le sérum ajoutés au milieu peuvent remplacer le sang dans la plupart des cas, tout au moins pour le repiquage des organismes L. Mais quelquefois, la présence de sang est nécessaire surtout à l'isolement des organismes L. Avec l'extrait globulaire que nous utilisons dans notre milieu, nous réalisons cette condition nécessaire en même temps que la transparence de la gélose reste parfaite.

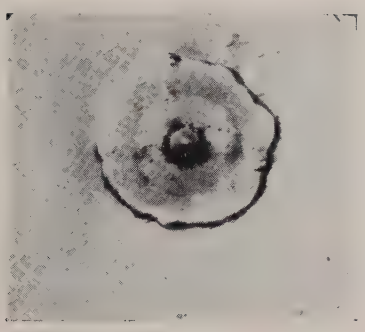
d) *Examen au fort grossissement des éléments des microcolonies.* — L'examen direct *in situ* et la méthode de Dienes deviennent inutilisables de même que l'examen direct au contraste de phase, car on est limité par l'éclairage et la transparence du milieu. Il faut alors recourir à des méthodes histologiques et cytologiques.

α) Méthode d'impression des colonies de Klieneberger-Nobel. Elle permet de décalquer la colonie sur lame, ce qui permet un examen à un grossissement de 800 à 1.500 fois.

Avec une raquette en fil d'acier, on découpe ou on découvre une pellicule de gélose, la plus mince possible, contenant une ou plusieurs colonies et on l'applique sur une lame rigoureusement propre, la face ensemencée de la gélose contre le verre. On recouvre d'un liquide fixateur, Bouin ou Chabaud, et on laisse vingt-quatre heures dans une chambre humide à l'abri de l'évaporation. On fait alors glisser la pellicule de gélose en dehors de la lame et la colonie décalquée sur le verre est fixée à l'alcool à 70° pour que le décalque adhère bien au verre. On peut alors pratiquer une coloration de Giemsa de la même façon que pour les frottis.

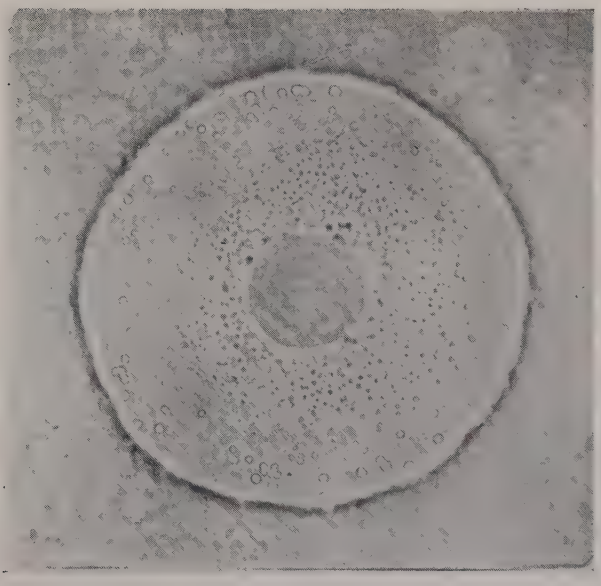
La fixation à l'alcool à 70° n'est pas indispensable.

PLANCHE III



Microphotographie 5.

Microcolonies L d'origine humaine.
Coloration bleu azur.
(× 100 environ.)



Microphotographie 6.

Microcolonies L d'origine humaine.
Coloration bleu azur (× 500 environ).

$\beta$) Méthodes cytochimiques. Elles permettent surtout l'étude de la répartition des acides nucléiques dans les divers éléments des organismes L. Ce sont celles utilisées en cytologie bactérienne habituelle :

— méthode de Robinow à l'acide chlorhydrique suivi de coloration au Giemsa,

— méthode de Tulasne et Vendrely à la ribonucléase-Giemsa,

— méthode de Feulgen.

*En résumé, ces différentes méthodes permettent de constater au fort et au moyen grossissements* qu'en milieu solide, la morphologie des organismes L montre un polymorphisme moins marqué qu'en milieu liquide; de grosses masses protoplasmiques vacuolisées ou non et contenant des granules chromatiques (les corps globuleux) prédominent avec de nombreux corpuscules élémentaires libres. Ceux-ci sont pratiquement seuls à constituer le centre de la microcolonie, alors que les corps globuleux se rencontrent surtout dans les zones périphériques où ils donnent, au faible grossissement, l'impression de vacuoles.

Cette monotonie morphologique sur le milieu solide contraste d'une façon caractéristique avec le polymorphisme rencontré dans les cultures en milieu liquide (Sabin).

# CHAPITRE II

## RÉSULTATS GLOBAUX DE NOS RECHERCHES

En douze mois, nous avons pu observer 340 urétrites non gonococciques confirmées, parmi lesquelles nous avons relevé 147 cas d'urétrites amicrobiennes, donc 43 %, les cas restant étant constitués d'urétrites à germes divers, d'urétrites de cause mécanique, parasitaire, traumatique ou chimique.

Si nous séparons les nombres d'urétrites amicrobiennes relevés à Bordeaux (50 sur 88 non gonococciques, soit 57 %) et à Toulon (97 sur 252, soit 38,5 %), nous pouvons déjà constater qu'à Bordeaux les urétrites amicrobiennes sont beaucoup plus fréquentes qu'à Toulon. Peut-être y a-t-il là un terrain spécial ou une virulence spéciale des microbes permettant leur abondance plus grande à Toulon qu'à Bordeaux ? Ceci est difficile à expliquer.

Quoi qu'il en soit, le pourcentage global de 43 urétrites amicrobiennes pour 100 urétrites non gonococciques, quoique important, est loin d'atteindre les chiffres énoncés par certains auteurs : 73,5 % par HARKNESS [93] en Angleterre, 83 % par WORCESTER (cité par HARKNESS) à Bornéo.

Il se rapproche des chiffres formulés par GAY-PRIETO et PENA MARQUEZ [78] : 51 % en Espagne, et par GRENLEY [82] : 42,8 % en Amérique.

Puisque la fréquence des urétrites amicrobiennes parmi les urétrites non gonococciques varie déjà nous l'avons vu, entre deux villes de France, quoi d'étonnant à ce qu'elle varie sensiblement de simple au double entre deux pays ?

Il y a lieu de faire ici une remarque importante : on est fréquemment exposé à l'erreur de considérer comme une urétrite simplement microbienne une urétrite qui présente dans son écoulement purulent les germes habituellement saprophytes des voies génitales : surtout méat et fosse naviculaire masculins. En réalité il s'agit dans ces cas d'urétrite primitivement amicrobienne. D'où la nécessité absolue de faire avant tout prélèvement un nettoyage et une désinfection minutieuse du méat et de la fosse naviculaire et d'identifier par culture les germes qui pourraient être entrevus à l'examen direct des frottis.

Il existe aussi une manière plus grossière de trancher le différend. Si on retrouve les mêmes germes sur les frottis effectués après grattage urétral et après miction, en assez grande abondance et intracellulaires, il y a de fortes présomptions pour qu'ils soient en cause dans l'urétrite, sinon on peut conclure à une urétrite amicrobienne.

C'est en pratiquant ainsi que nous avons trouvé nos 43 %.

Sur ce nombre total de 147 urétrites amicrobiennes, nous avons rencontré 48 fois des inclusions, sensiblement 32,65 %. Ce chiffre est en accord avec la moyenne des diverses publications françaises et étrangères qui donnent une fréquence de 20 à 30 %. La proportion d'urétrites à inclusions est plus fréquente à Bordeaux (20 cas sur 50 urétrites amicrobiennes soit 40 %) qu'à Toulon (28 fois sur 97 soit 29 %). Ceci peut tenir à la plus grande fréquence des urétrites amicrobiennes dans la première ville. Mais nous verrons plus loin que les résultats énoncés par les cultures sont plus rarement positifs que ceux de l'examen direct où les causes d'erreurs sont nombreuses et l'interprétation des images difficile. Or, à Bordeaux, nous

ne disposions que de ce moyen de diagnostic. HARKNESS [93] obtient lui aussi beaucoup plus de résultats positifs par l'examen direct que par la culture, mais en attribue la raison au fait que les prélèvements pour la culture, venant après ceux pour l'examen direct sont difficiles et inopérants sur une muqueuse urétrale irritée et fragile.

Nous n'avons pas recherché systématiquement les inclusions dans les urétrites microbiennes et les urétrites gonococciques. Mais nous l'avons fait dans quelques cas : 10 fois des inclusions étaient associées aux bactéries, 9 fois à des germes divers, 1 fois au gonocoque. Ceci donne un résultat global de 58 urétrites à inclusions sur 340 urétrites non gonococciques, soit 17 %. Mais ces chiffres n'ont aucune valeur parce que nous n'avons recherché les inclusions dans les urétrites microbiennes que par hasard, sans noter les cas où les résultats étaient négatifs et surtout parce que nous n'avons pas pu faire cette recherche systématiquement.

Nos 48 cas d'urétrites amicrobiennes masculines à inclusions sont consignés dans le tableau synoptique ainsi que nos 10 cas d'urétrites à inclusions accompagnant le gonocoque (cas n° XIX) ou d'autres microbes (cas n$^{os}$ IV, X, XV, XVI, XVII, XLII, XLVII, XLVIII, L).

# TABLEAU SYNOPTIQUE DES RÉSULTATS

| Observations | Diagnostic clinique | Diagnostic bactériologique | | Traitement | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Examen direct | Culture | | |
| **I. — CLINIQUE DERMATOLOGIQUE (BORDEAUX)** | | | | | |
| I<br>M. L... (A.)<br>32 ans<br>ouvrier | Urétrite de Waelsch non compliquée, datant de cinquante-deux jours. | Inclusions type L. ni gonocoques, ni germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Non revu. |
| II<br>M. M... (T.)<br>34 ans<br>commerçant | Urétrite de Waelsch non compliquée, datant de vingt jours. | Inclusions type L ; pas de germes, pas de gonocoques | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Revu après dix jours : guérison clinique et bactériologique. |
| III<br>M. X...<br>26 ans<br>étudiant | Urétrite de Waelsch non compliquée, datant de six ans avec alternative de rechutes et de guérisons. | Inclusions type L ; pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours.<br>Partenaire : *idem.* | Revu après douze jours : guérison clinique et bactériologique. |
| IV<br>M. H... (J.-P.)<br>25 ans<br>étudiant | Goutte matinale chronique, post-gonococcique datant de huit jours. | Inclusions type L ; pas de gonocoques entérocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | Aucun traitement prescrit. Amélioration spontanée. | Guérison persistante. |
| V<br>M. P... (J.)<br>30 ans<br>ouvrier | Urétrite de Waelsch non compliquée, datant de deux mois. | Inclusions type L ; pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Guérison clinique et bactériologique ; revu après dix-sept jours. |
| VI<br>M. Z... (G.)<br>25 ans<br>ouvrier | Urétrite de Waelsch non compliquée datant de deux mois. | Inclusions type L ; pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Au quatrième jour, guérison clinique. Revu après dix jours, guérison bactériologique. |
| VII<br>M. L... (A.)<br>29 ans<br>comptable | Goutte matinale chronique datant de huit jours + conjonctivite légère, et survenue après un excès alcooli- | Inclusions type L très abondantes à l'urètre et à la conjonctive. Pas de germes. Pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Revu après onze jours : Guérison clinique et bactériologique; après vingt jours : *idem.* |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| VIII<br>M. D... (P.)<br>36 ans<br>ouvrier | Urétrite subaiguë post-gonococcique non compliquée datant de sept mois. | Inclusions type L. Pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Non revu. |
| IX<br>M. D... (L.)<br>27 ans<br>soudeur | Urétrite de WAELSCH non compliquée datant de quatre mois. | Inclusions type L. Pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours | Non revu. |
| X<br>M. V... (M.)<br>24 ans<br>employé | Urétrite de WAELSCH non compliquée datant de trente-huit jours. | Inclusions type L. Pas de gonocoques. Nombreux germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Guérison clinique après sept jours. Disparition des L. Persistance des germes. |
| XI<br>M. L... (M)<br>23 ans<br>aviateur | Goutte matinale chronique datant de un an. Toutes recherches de gonocoques négatives. | Inclusions type L. Pas de gonocoques. Pas de germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours.<br>2 g. streptomycine en un jour. | Echec, mais apparition de gonocoques (?). Guérison clinique. Persistance des L. |
| XII<br>M. H... (E.)<br>38 ans<br>employé | Urétrite de WAELSCH datant de plusieurs années, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; pas de germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Revu après huit jours : guérison clinique et bactériologique. |
| XIII<br>M. V... (F.)<br>23 ans<br>commerçant | Urétrite post-gonococcique subaiguë datant de six mois, non compliquée. | Inclusions type Ch. o. g. Pas de gonocoques ; pas de germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | Aucun.<br>Jamais revu. | |
| XIV<br>M. S... (J.-C.)<br>24 ans<br>étudiant | Urétrite post-gonococcique chronique datant de six ans non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; pas de germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours.<br>6 g. chloromycétine en trois jours. | Echec total.<br>Guérison clinique. Apparition d'entérocoques. Disparition des L. |
| XV<br>M. B... (A.)<br>34 ans, docker | Urétrite de WAELSCH datant de huit mois non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |
| XVI<br>M. Y... (M.)<br>36 ans<br>docker | Urétrite de HECHT aiguë datant de un mois non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques; coliformes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |

| Observations | Diagnostic clinique | Diagnostic bactériologique | | Traitement | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Examen direct | Culture | | |
| XVII<br>M. C... (J.)<br>37 ans<br>garçon de café | Urétrite post-gonococcique subaiguë, non compliquée datant de six mois. A déjà eu deux gonococcies précédentes. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Pas revu. |
| XVIII<br>M. A... (B.)<br>29 ans<br>ouvrier | Urétrite de Waelsch datant de six mois non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; pas de germes. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Pas revu. |
| XIX<br>M. I... (P.)<br>22 ans<br>ouvrier | Urétrite aiguë type Hecht datant de dix jours non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque positive. | 8 g. auréomycine en quatre jours + 2 g. streptomycine. | Guérison clinique et bactériologique après six jours. |
| XX<br>M. P... (C.), 27 ans<br>ouvrier | Urétrite de Waelsch non compliquée datant de quatre mois. | Inclusions type L. Pas de germes, pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Non revu. |
| XXI<br>M. D... (H.)<br>23 ans<br>en sanatorium | Urétrite de Waelsch datant de trois mois non compliquée + phtisique. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Non revu, mais a écrit : guérison clinique. |
| XXII<br>M.M... (B.-Y.)<br>32 ans<br>manœuvre | Urétrite subaiguë post-gonococcique depuis deux mois + syndrome C.U.S. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Revu après sept jours : guérison clinique et bactériologique. Après un mois : *idem*. |
| XXIII<br>M. G... (J.)<br>33 ans<br>docker | Urétrite de Waelsch datant de vingt jours, non compliquée. | Inclusions type Ch.o.g. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Pas revu. |
| XXIV<br>M. H... (F.)<br>27 ans | Urétrite subaiguë post-gonococcique non compliquée datant de | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours.<br>Partenaire : *idem*. | Revu après vingt-cinq jours : Guérison clinique et bactériologique. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| M. Y... (M.)<br>26 ans<br>coiffeur | datant de deux ans + syphilis sérologique + arthralgies + hydarthrose. | de germes ; pas de gonocoques. | gonocoque négative. | six jours. | |
| XXVI<br>M. B... (N.)<br>39 ans<br>docker | Urétrite de WAELSCH datant de trois mois, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L non pratiquée ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Pas revu. |

## II. — HOPITAL MARITIME DE SAINTE-ANNE (TOULON)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| XXVII<br>M. M... (E.)<br>36 ans<br>maître-mécanicien | Urétrite de WAELSCH datant de un an + arthrite tibio - tarsienne. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 8 g. auréo., 4 jours.<br>22 g. chloro., 11 jours.<br>18 g. terra., 9 jours.<br>11 g. strept., 11 jours.<br>11 millions pénicilline en 11 jours.<br>Cortisone. | Echec.<br>Echec.<br>Echec, persis. des L.<br>Echec.<br>Echec.<br>Amélioration. |
| XXVIII<br>M. J... (G.)<br>21 ans<br>matelot-mécanicien | Urétrite de WAELSCH datant de dix jours + arthralgies + conjonctivite subaiguë. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 8 g. auréomycine en quatre jours. | Pas revu. |
| XXIX<br>M. B... (F.), 35 ans<br>ouvrier Arsenal | Goutte matinale chronique datant de six mois. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 8 g. auréomycine en quatre jours. | Pas revu. |
| XXX<br>M. G... (R.)<br>23 ans<br>quartier-maître radio | Goutte matinale chronique post-gonococcique datant de douze jours non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 8 g. auréomycine en quatre jours. | Guérison clinique en trois jours. Revu après dix jours. Guérison bactériologique. |
| XXXI<br>M. G... (J.)<br>19 ans<br>matelot-mécanicien | Urétrite de WAELSCH datant de un mois, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 8 g. auréomycine en quatre jours. | Pas revu. |
| XXXII<br>M. S... (R.)<br>20 ans<br>soldat | Urétrite de WAELSCH datant de huit jours, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 12 g. auréomycine en six jours. | Pas revu. |

| Observations | Diagnostic clinique | Diagnostic bactériologique | | Traitement | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Examen direct | Culture | | |
| XXXIII<br>M. B... (P.)<br>20 ans<br>matelot | Urétrite de Hecht datant de douze jours, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Grands lavages + santal + thiazomide. | Guérison clinique après cinq jours. Non revu au point de vue bactériologique. |
| XXXIV<br>M. R... (R.)<br>20 ans<br>matelot<br>chauffeur | Urétrite de Waelsch depuis quarante-huit jours, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; sensibles à auréomycine ; gonocoque négative. *Les L ont donné un entérocoque.* | Chloromycétine, 3 g.<br>Auréomycine, 6 g. en trois jours. | Echec.<br>Guérison clinique ; *disparition des L, apparition d'entérocoques.* |
| XXXV<br>M. M... (R.)<br>quartier-maître<br>canonnier | Urétrite de Waelsch datant de un mois, non compliquée. | Inclusions type Ch.o.g. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Auréomycine 6 g. en quatre jours. | Guérison clinique après trois jours. Revu après onze jours : disparition du virus. |
| XXXVI<br>M. V... (H.)<br>30 ans<br>second-maître radio | Urétrite post-gonococcique chronique persistant depuis deux ans à rechutes et à améliorations + cystalgies. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Auréomycine 6 g. en trois jours. | Revu après un mois : guérison clinique, disparition de l'écoulement, apparition d'un rétrécissement, persistance des L. |
| XXXVII<br>M. L... (B.-G.)<br>22 ans<br>soldat | Urétrite type Hecht post-gonococcique datant depuis seize jours, non compliquée ; six gonococcies antérieures. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; insensibles aux antibiotiques ; gonocoque négative. | Santal + 6 g. auréomycine en trois jours. | Guérison clinique après quatre jours, mais persistance des organismes L au vingtième jour. |
| XXXVIII<br>M. M... (J.)<br>26 ans<br>quartier-maître<br>chauffeur | Urétrite de Waelsch datant de deux jours, non compliquée. | Inclusions négative. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; insensibles aux antibiotiques ; gonocoque négative. | Auréomycine 6 g. en trois jours.<br>Thiazomide + santal + uroformine + bleu de méthylène | Echec.<br>Guérison clinique ; persistance des L. |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| M. F... (P.)<br>21 ans<br>quartier-maître<br>mécanicien | datant de dix-huit jours + cystite + kératodermie blennorragique. | de germes ; pas de gonocoques. | auréomycine ;<br>gonocoque négative. | cinq jours. | troisième jour. Revu après trente jours : guérison clinique et bactériologique. |
| XL<br>M. G... (G.)<br>29 ans<br>second-maître<br>détecteur | Urétrite de WAELSCH datant de quatorze mois, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ;<br>gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Non revu. |
| XLI<br>M. M... (A.)<br>23 ans<br>quartier-maître<br>mécanicien | Goutte matinale chronique durant depuis plusieurs mois, sans complications. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ;<br>gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |
| XLII<br>M. P... (A.)<br>21 ans<br>soldat | Urétrite de WAELSCH datant de quatre mois + arthralgies + conjonctivite. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L positive ; sensibles à auréo - chloro - terramycine ;<br>gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Non revu. |
| XLIII<br>M. M... (A.)<br>36 ans<br>sergent | Urétrite de HECHT aiguë + arthralgie, datant de deux jours. | Inclusions type Ch.o.g. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ;<br>gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Guérison clinique en cinq jours et bactériologique. |
| XLIV<br>M. W... (R.)<br>20 ans<br>matelot-cuisinier | Urétrite post-gonococcique chronique datant de six mois + orchi-épididymite. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; sensibles à chloromycétine ;<br>gonocoque négative. | Chloromycétine 8 g. en quatre jours. | Guérison clinique et bactériologique au dixième jour. |
| XLV<br>M. R... (Y.)<br>24 ans<br>quartier-maître<br>commis | Urétrite de WAELSCH + diarrhée datant de deux mois. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive; ont donné *Faecalis alcaligenes* ; gonocoque négative ; L sensibles à auréomycine. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |
| XLVI<br>M. G... (Y.)<br>42 ans<br>maître-manœuvrier | Urétrite de WAELSCH datant de un jour, non compliquée. | Inclusions type Ch.o.g. et L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; gonocoque négative.<br>L sensibles à auréomycine. | 10 g. auréomycine en cinq jours.<br>Partenaire : *idem.* | Pas revu, mais a fait savoir que l'écoulement avait cessé chez lui et son épouse. |

| Observations | Diagnostic clinique | Diagnostic bactériologique | | Traitement | Résultats |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Examen direct | Culture | | |
| XLVII<br>M. B... (P.)<br>20 ans<br>matelot-mécanicien | Urétrite de Hecht datant de trois mois, avec améliorations et rechutes, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L négative ; gonocoque négative. | Santal + grands lavages + urotropine + argyrol. | Pas revu. |
| XLVIII<br>M. S... (J.)<br>24 ans<br>quartier-maître mécanicien | Goutte matinale chronique datant de huit jours, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L positive ; sensibles à auréomycine et terramycine ; gonocoques négative. | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |
| XLIX<br>M. C... (R.)<br>33 ans<br>ouvrier Arsenal | Urétrite de Waelsch datant de quinze jours, non compliquée. | Pas d'inclusions ; pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; sensibles à auréomycine ; gonocoque négative. *L ont donné P. mirabilis.* | 6 g. auréomycine en trois jours. | Pas revu. |
| L<br>M. C... (J.)<br>23 ans<br>matelot charpentier | Urétrite de Waelsch durant depuis plusieurs années, sans complications. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; germes divers. | L négative ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Guérison clinique. Persistance des L après quinze jours. |
| LI<br>M. L... (G.)<br>24 ans<br>matelot canonnier | Urétrite subaiguë post-gonococcique datant de un mois, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de gonocoques ; pas de germes. | L positive ; insensibles aux antibiotiques ; gonocoque négative. | 10 g. auréomycine en cinq jours. | Urètre asséché, mais persistance des L après quinze jours. |
| LII<br>M. P... (C.)<br>20 ans<br>matelot | Goutte matinale chronique datant de un mois + arthralgies. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | 6 g. auréomycine en trois jours + grands lavages. | Echec partiel : augmentation des phénomènes articulaires ; guérison de l'urétrite ; persis- |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| M. D... (A.)<br>32 ans<br>officier de marine | datant de trois mois + funiculite + myalgies + conjonctivite post-entéritique. | de germes ; pas de gonocoques. | chloro. et auréo. ; gonocoque négative. *L transformés en entérocoques.* | chloromycétine 8 g. en quatre jours. | urètre sec, *mais apparition d'entérocoques* ; après un mois, rechute. |
| LIV<br>M. M... (G.)<br>26 ans<br>quartier-maître détecteur | Urétrite de WAELSCH datant de cinq mois + épidydimite + déférentite. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Auréomycine 8 g. en quatre jours ; adiazine 35 g. en six jours + soins locaux. | Guérison clinique. Revu après dix-huit jours : guérison bactériologique. |
| LV<br>M. D... (Y.)<br>20 ans<br>matelot | Goutte matinale chronique datant de quinze jours, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Auréomycine 6 g. en trois jours. | Pas revu. |
| LVI<br>M. N... (R.)<br>24 ans<br>quartier-maître mécanicien | Urétrite de HECHT datant de deux ans, avec améliorations et rechutes + cystite. | Pas d'inclusions ; pas de germes ; pas de gonocoques. | L positive ; sensibles à chloro. et auréo ; gonocoque négative. | Auréomycine 8 g. en quatre jours.<br>Chloromycétine 15 g. en quinze jours. | Echec.<br>Guérison clinique et bactériologique. |
| LVII<br>M. J... (G.)<br>19 ans<br>matelot cordonnier | Urétrite de WAELSCH datant de deux mois + prostatite + conjonctivite + diarrhée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. Inclusions à conjonctive. | L négative ; gonocoque négative. | Chloromycétine 8 g. en quatre jours + lavages à l'oxycyanure de mercure, un par jour pendant six jours. | Guérison clinique et bactériologique après huit jours. |
| LVIII<br>M. M... (J.-C.)<br>26 ans<br>second-maître pilote | Urétrite subaiguë post-gonococcique datant de cinq mois, non compliquée. | Inclusions type L. Pas de germes ; pas de gonocoques. | L négative ; gonocoque négative. | Chloromycétine 10 g. en cinq jours.<br>Auréomycine 6 g. en trois jours. | Echec.<br>Revu après dix jours : guérison clinique et bactériologique. |

# CHAPITRE III

## RÉSULTATS CLINIQUES

De ce tableau nous pouvons tirer les résultats suivants :

1° Nous avons observé 31 cas d'urétrite de Waelsch.

a) *Dans 23 cas, l'urétrite était isolée sans aucune complication locale ou à distance :* n°s I, II, III, V, VI, IX, X, XII, XV, XVIII, XX, XXI, XXIII, XXVI, XXXI, XXXII, XXXIV, XXXV, XXXVIII, XL, XLVI, XLIX, L.

Observation III.

M. X..., 26 ans, étudiant, vient consulter à la Clinique Dermatologique le 22 février 1952.

Ce malade a présenté en 1946, une urétrite étiquetée alors en ville gonococcique, mais sans examen microscopique, et survenue un mois après un rapport suspect. Aucun caractère clinique de gonococcie alors, suintement peu abondant, apparu un mois après le rapport sexuel. Traité par pénicilline, gonacrine, T.A.B., lavages au nitrate d'argent et au permanganate de potasse à doses faibles; l'écoulement disparaît.

En juillet 1948, deux ans après, reprise de l'urétrite sous forme d'un suintement très peu abondant mais durant toute la journée. Le malade n'a pas changé de partenaire. Aucun examen microscopique n'est pratiqué. La pénicilline fait disparaître l'écoulement.

En mai 1951, nouvelle reprise de l'écoulement. Disparition momentanée encore par la pénicilline. La partenaire n'a pas changé.

Actuellement, cinq à six jours après le dernier rapport, l'écoulement est revenu, surtout abondant le matin, réduit à un léger suintement pendant la journée. Il est séro-purulent, avec quelques légers picotements à la miction. Les urines sont limpides dans les deux verres, mais quelques filaments épais flottent dans le premier. Pas de dysurie, pas de pollakiurie, pas de troubles intestinaux, oculaires, articulaires.

Les frottis montrent après coloration au Gram d'assez nombreux leucocytes sans gonocoques ni autres germes. Après réactivation de l'urétrite, une culture pour gonocoques reste stérile. Après grattage urétral et coloration au Giemsa, on trouve des inclusions assez typiques d'organismes L par leur polymorphisme. Il y a des formes extracellulaires. On ne fait pas de culture pour ceux-ci.

Le traitement prescrit est l'auréomycine : 10 g. en cinq jours. Disparition totale des sécrétions après deux jours de traitement. Revu après douze jours, le malade est toujours guéri. On ne retrouve plus d'organismes L.

Ce malade n'ayant jamais changé de partenaire, on conseille de traiter celle-ci par les mêmes doses d'auréomycine.

Il s'agissait d'une urétrite de Waelsch non compliquée, datant de six ans et vue à sa quatrième reprise.

### Observation XLVI

M. G... Yves, 42 ans, Maître manœuvrier. Vient consulter à l'hôpital Sainte-Anne le 19 janvier 1953 pour un léger écoulement urétral muco-séreux apparu la veille au matin. Au réveil, le méat est collé et la pression fait sourdre une goutte transparente, filante, pas du tout purulente. Dans la journée, simple humidité du méat. Le malade se plaint d' « une sensation de chaleur et de gêne dans le canal » sans ressentir de véritales brûlures à la miction. Pas de dysurie, pas de pollakiurie diurne ou nocturne, pas de douleurs funiculaires, pas de troubles articulaires, oculaires, digestifs.

Le dernier rapport remonte à trois jours, avec son épouse.

Le malade déclare formellement n'avoir aucun rapport extra-conjugal. Fait remarquable : ce dernier rapport a eu lieu la veille de l'apparition des règles de son épouse et après un excès alcoolique qui, ce jour-là, fut suivi d'excès vénérien. L'épouse de ce malade a présenté récemment une leucorrhée de moyenne abondance traitée avec succès par la streptomycine dans le service de gynécologie.

Dans les antécédents, on relève une urétrite du même type apparue il y a cinq ans dans les mêmes circonstances : période des règles de la partenaire, excès alcoolique et vénérien, et qui a disparu sans traitement après une semaine.

Il y a vingt ans, le malade a présenté une urétrite gonococcique traitée et guérie dans le service de Dermato-vénéréologie de l'hôpital Sainte-Anne.

Sur les frottis colorés au Gram on trouve une grande abondance de polynucléaires non altérés et de cellules épithéliales desquamées. Celles-ci sont très nombreuses : environ 1 cellule pour 10 polynucléaires. Il n'y a pas de filaments de mucus en nombre important. Il n'y a ni gonocoque ni autres germes.

Après grattage urétral, sur les frottis colorés au Giemsa à chaud, on rencontre d'assez nombreuses cellules de l'épithélium urétral, qui renferment des granulations colorées en rouge pourpre. Quelques cellules sont en voie de désintégration et les granulations paraissent libres, extracellulaires. D'autres renferment des colonies de corps élémentaires, grandes ou petites, les unes contre, les autres loin du noyau. L'aspect est caractéristique des inclusions dues au *Chlamydozoon oculo-genitale* : on rencontre quelques croissants. D'autres aspects sont en faveur des organismes L.

Après réactivation au nitrate d'argent, l'écoulement est toujours amicrobien quoique étant devenu plus abondant et séro-purulent. Une culture sur gélose T au sang reste stérile. Un ensemencement du produit de raclage de l'épithélium urétral sur milieu sélectif, pour la croissance des organismes L, fait apparaître au septième jour, après un passage en milieu liquide, des microcolonies caractéristiques. Une sérologie syphilitique est négative de même qu'une intradermo-réaction de Frei avec un antigène simien. Les urines

sont limpides dans les deux verres, avec seulement quelques légers filaments dans le premier verre.

Il s'agit en somme d'une urétrite subaiguë amicrobienne d'origine vénérienne : urétrite de Waelsch non compliquée. Le temps d'incubation (trois jours) peut apparaître raccourci, mais on peut aussi penser que le malade s'est contaminé au cours de rapports antérieurs : n'a-t-il pas fait un accident identique cinq ans auparavant, accident alors bénin et spontanément guéri ? Un certain nombre de facteurs favorisants se trouvaient réunis pour le dernier rapport : approche des règles de la partenaire, excès vénérien et alcoolique. Ce cas est intéressant à un deuxième point de vue, car il montre l'association des organismes L et du *Chlamydozoon oculogenitale* pour produire une urétrite de Waelsch typique.

Le traitement suivant a été prescrit au malade et à son épouse : 10 g. d'auréomycine, 2 g. par jour.

Le malade n'a pu être revu après le traitement car il a changé d'affectation, mais il nous a écrit pour nous faire savoir que tout écoulement chez lui, toute perte chez sa femme avaient disparu. Il n'a toutefois pas précisé au bout de combien de temps, ce qui aurait été intéressant à connaître.

b) *Des complications locales sont apparues isolées, sans complications générales dans un cas :* observation n° LIV : urétrite + épididymite + déférentite.

Observation LIV.

M. M... Jean, Quartier-Maître détecteur, 26 ans. Est hospitalisé à Sainte-Anne, le 13 février 1953, pour « urétrite subaiguë et épididymite gauche avec réaction funiculaire ».

Dans les antécédents on relève une urétrite contractée en Indochine en 1950 et dont la nature gonococcique n'a jamais pu être prouvée; traitée par injections de permanganate et guérie. Nouvelle urétrite en juillet 1951, contractée à Papeete et cette fois, gonococcique, traitée par la pénicilline et ayant laissé une goutte résiduelle qui a persisté pendant une semaine et qui a disparu après dix injections de permanganate.

Depuis septembre 1952, donc depuis cinq mois, il existe un écoulement urétral de moyenne abondance, peu purulent, avec quelques douleurs assez nettes à la miction. Pas de pollakiurie ni de dysurie. Les urines sont claires, avec quelques filaments dans les deux verres. Il n'y a pas de signes articulaires, oculaires, digestifs.

A l'examen, on constate une tuméfaction de l'hémibourse droite; à la palpation l'anse épididymo-déférentielle est augmentée de volume : tuméfaction du volume d'un gros haricot. Le funicule est épaissi. On note une petite réaction liquidienne. Au toucher rectal, on perçoit la terminaison du déférent, les vésicules séminales. La prostate est douloureuse; gono-réaction et sérologie syphilitique négatives. La numération globulaire et la formule sanguine sont normales. La vitesse de sédimentation globulaire est à 6,5 mm. L'examen cytobactériologique et chimique des urines ne révèle rien : en particulier pas de B.K. A l'examen direct de la goutte matinale colorée au Gram, il n'y a pas de pus, pas de gonocoques ni d'autres germes. Une culture pour le gonocoque est négative même après réactivation de l'urétrite.

Après grattage urétral sur les frottis colorés au Giemsa, on note la présence d'organismes L sous forme d'inclusions polymorphes. Il existe des formes extracellulaires. La culture des organismes L reste stérile.

Devant ce tableau d'urétrite de Waelsch compliquée d'épididymite subaiguë et de vésiculo-déférentite, le traitement suivant est appliqué : au point de vue urétral lavages à l'oxycyanure de mercure au 1/10.000, un par jour pendant trois jours, puis instillations d'argyrol à 1/20, 2 $cm^3$, une fois par jour pendant six jours.

Au point de vue épididymaire : planchette et repos au lit. Lever au onzième jour et port d'un suspensoir.

Par voie générale, auréomycine : 8 g. en quatre jours, puis cure d'adiazine : 35 g. en six jours à doses décroissantes.

Le malade sort guéri le 28 février 1953. Il est revu dix-huit jours après son exeat : la guérison clinique persiste, les organismes L ont disparu de son urètre absolument sec.

c) *L'urétrite s'est accompagnée de diarrhée dans* 2 *cas :* observations n° XLV et n° LVII.

d) *Les complications locales sont apparues associées à des manifestations générales dans* 2 *cas :* observation n° LIII (urétrite de Waelsch + funiculite + conjonctivite) et observation n° LVII (urétrite de Waelsch + prostatite + diarrhée + conjonctivite).

Observation LVII.

M. J... Gérard, 19 ans, matelot cordonnier, entre dans le service de Dermatologie de l'hôpital Sainte-Anne, le 18 mars 1953, pour une « urétrite durant depuis deux mois, signes de cystite avec mauvais état général et amaigrissement de 4 kg. en cinq mois ».

Les troubles ont débuté il y a deux mois par une urétrite aiguë dont la nature gonococcique n'a jamais pu être mise en évidence, contractée au cours d'une permission et soignée par une pommade à la pénicilline, endo-urétrale. A son retour de permission, le malade se présente à la visite : l'écoulement est en voie de disparition; la goutte examinée microscopiquement ne montre pas de gonocoques. Le malade est alors traité par bleu de méthylène et santal. Depuis, le méat est sec, mais les brûlures de fin de miction n'ont pas disparu et il existe une pollakiurie marquée diurne et nocturne surtout. Il n'y a pas de gêne à la miction. Le malade n'a pas présenté de troubles articulaires.

Mauvais état général : le malade aurait maigri de 4 kg. en cinq mois, mais appétit et sommeil normaux; ni toux ni expectoration, ni fièvre ni sueurs. Cuti-réaction à la tuberculine positive et radioscopie pulmonaire normale.

L'examen révèle un état général passable, un méat urétral humide, pas de signes d'orchite, pas d'adénopathie. L'examen somatique est entièrement négatif, mais au toucher rectal on rencontre une prostate nettement douloureuse, sans noyaux, mais empâtée, donnant l'impression d'une inflammation subaiguë.

Il y a quatre jours le malade a présenté une courte diarrhée. Il y a quatre jours aussi, des troubles oculaires sont

apparus à droite : paupières agglutinées au réveil et sensation de gravier dans l'œil droit avec douleurs sourdes et légère photophobie : la conjonctive bulbaire est hyperémiée, avec une légère mais réelle réaction sclérale; les sécrétions sont abondantes.

Un examen cytobactériologique et chimique des urines ne révèle rien d'anormal. Un examen de la goutte matinale est négatif pour les gonocoques : il n'y a pas d'autres germes. Après réactivation au nitrate d'argent, une culture pour gonocoques reste stérile.

Après grattage urétral, les frottis colorés au Giemsa montrent l'absence d'éléments de pus, mais il existe des organismes L intra et extracellulaires polymorphes. On les retrouve dans les sécrétions conjonctivales. Mais leur culture reste négative.

Sérologie syphilitique et intra-dermo-réaction de Frei négative.

Le diagnostic est celui d'urétrite de Waelsch à inclusions accompagnée de diarrhée et compliquée localement de prostatite, à distance de scléro-conjonctivite.

On institue le traitement suivant : lavages à l'oxycyanure de mercure au 1/10.000, un par jour pendant six jours. 6 g. de chloromycétine en quatre jours. Au troisième jour du traitement, l'écoulement urétral se tarit, les sécrétions conjonctivales ont disparu. Après huit jours, la prostate est devenue normale, le malade réclame son exeat. Les organismes L ont disparu des frottis. Le malade sort guéri le 28 mars.

c) *Enfin, l'urétrite de* Waelsch *s'est accompagnée de complications à distance sans complications locales dans 4 cas :* dans 2 cas urétrite + troubles articulaires seuls : observation n° XXV (avec hydarthrose) et observation n° XXVII (avec arthrite tibiotarsienne); dans 2 cas urétrite + arthrite + conjonctivite réalisant la triade du syndrome de Fiessinger - Leroy - Reiter : observations n$^{os}$ XXVIII et XLII.

### Observation XLII

M. P... Alphonse, 21 ans, soldat, est envoyé à l'hôpital Sainte-Anne en consultation, le 11 décembre 1952, pour « urétrite subaiguë non gonococcique, arthralgies et conjonctivite bilatérale ».

Il y a quatre mois, six jours après un rapport sexuel suspect, apparition d'une urétrite où le gonocoque n'a jamais été mis en évidence. Traité par pénicilline, santal et instillations d'argyrol. En huit jours l'écoulement disparaît.

Depuis huit jours, sans rapport précédant, le matin au réveil, le sujet ressent quelques picotements au niveau du canal urétral, presse sa verge et il apparaît une goutte de pus. Depuis, l'écoulement est devenu spontané, abondant et séro-purulent le matin, où il tache le linge et y adhère en même temps que les lèvres du méat sont agglutinées, réduit dans la journée à une simple humidité du méat. Il existe une pollakiurie diurne, mais non nocturne. L'urine est trouble dans le premier verre avec de nombreux filaments, transparente dans le second. Il n'y a pas de brûlures mais quelques picotements à la miction.

Le sujet accuse depuis vingt jours une conjonctivite : les paupières sont collées au réveil le matin par des sécrétions; le malade ressent une sensation de corps étranger sous les paupières. Les conjonctives sont hyperémiées, il y a des sécrétions mucopurulentes dans les culs-de-sacs latéraux.

Depuis quelques jours il accuse aussi une lombalgie assez marquée mais surtout des douleurs pénibles au niveau du coude droit. Celui-ci ne présente aucune manifestation objective : pas de gonflement de l'article, pas de craquements à sa mobilisation, pas de chaleur ni d'empâtement des parties molles, pas de rougeur des téguments à ce niveau. Les mouvements sont douloureux mais non limités.

Après réactivation de l'urétrite, les frottis ne montrent après coloration au Gram ni gonocoques ni autres germes. Une culture sur gélose T au sang reste stérile. Il n'y a aucune bactérie dans les sécrétions conjonctivales. Après grattage urétral, les frottis colorés au Giemsa révèlent la présence d'inclusions à type d'organismes L dans les cellules épithé-

liales; on ne les retrouve pas au niveau de la conjonctive. La culture de ces organismes est positive à l'urètre au troisième jour, négative à la conjonctive.

On est donc en présence de la triade classique du syndrome conjonctivo-urétro-synovial. On conseille à son médecin-major un traitement à l'auréomycine : 10 g. en cinq jours. Le malade n'a pu être revu, ayant quitté Toulon.

2° Nous avons observé 7 cas d'urétrite de Hecht.

a) *Dans 4 cas, l'urétrite était la seule manifestation pathologique :* observations n° XVI, n° XIX, n° XXXIII, n° XLVII.

Observation XXXIII

M. B... Périn, 20 ans, matelot sans spécialité. Envoyé à l'hôpital Sainte-Anne le 14 novembre 1952 avec l'histoire suivante :

Il y a douze jours, exactement trois jours après un rapport, le malade ressent de violentes brûlures à la miction. Le lendemain un léger écoulement blanchâtre apparaît et persiste toute la journée. Les mictions sont douloureuses, avec des brûlures intenses tout le long du trajet du canal urétral. Le malade consulte son médecin-major après quelques jours de cet état. Celui-ci fait une recherche de gonocoques : elle est négative et il nous envoie le malade.

Actuellement, l'écoulement est très abondant, jaunâtre, franchement purulent, tachant le linge et y collant, persistant toute la journée. Le méat est légèrement œdématié, rouge, douloureux à la pression, le matin ses lèvres collées par des grumeaux de pus. Les brûlures à la miction sont manifestes. Dans le premier verre, l'urine est puriforme avec d'abondants filaments lourds qui constituent vite un dépôt important au fond du verre. Dans le deuxième verre, l'urine est encore un peu trouble avec quelques reflets moirés. Il n'existe cependant pas de pollakiurie. Le malade n'a suivi jusqu'ici aucun traitement. Il n'y a pas de phénomènes vésicaux, articulaires ou oculaires. Aucun autre antécédent vénérien.

Une recherche de gonocoques est négative dans le pus

urétral et dans les filaments urinaires. Il n'y a pas d'autres germes. La culture du gonocoque est négative. Après grattage urétral, les frottis colorés au Giemsa montrent la présence d'organismes L sous la forme d'inclusions intracytoplasmiques polymorphes et de quelques éléments extracellulaires. Leur culture est positive au troisième jour.

Il s'agit d'une urétrite de Hecht non compliquée.

Le traitement prescrit est le suivant : deux grands lavages à l'oxycyanure de mercure au 1/10.000 pendant trois jours, puis deux instillations de 2 $cm^3$ d'argyrol à 1/20 pendant trois jours. En même temps, *per os*, huit capsules de santal par jour pendant dix jours, 6 g. de thiazomide par jour pendant trois jours.

Le cinquième jour, l'écoulement a beaucoup diminué, il n'y a plus de brûlures. Le malade quitte l'hôpital le 29 novembre, avant que nous ayons pu confirmer la guérison clinique par l'examen bactériologique.

b) *Dans 3 cas, l'urétrite s'accompagnait de complications.*

— 1 cas était compliqué d'arthralgies : observation n° XLIII,

— 1 cas de cystite : observation n° LVI,

— 1 cas de pyurie amicrobienne et de kératodermie blennorragique : observation n° XXXIX.

### Observation LVI

M. N... Robert, quartier-maître mécanicien, 24 ans. Entre à l'hôpital Sainte-Anne le 12 mars 1953 pour « cystite après urétrite ». C'est sa troisième entrée à l'hôpital pour la même raison. Hospitalisé une première fois en avril 1951 pour urétrite non gonococcique amicrobienne, traitée par 600.000 unités de pénicilline sans résultat, 10 g. de thiazomide sans résultat pendant quatre jours. L'écoulement alors, non seulement ne se tarit pas, mais augmente, et il apparaît une hématurie terminale. Deux lavages par jour à l'oxycyanure de mercure au 1/10.000 pendant sept jours, accompagnés de

1,50 g. d'urotropine, puis dix jours de traitement par injections de permanganate et rubiazol viennent enfin à bout de l'écoulement urétral qui disparaît.

Deuxième hospitalisation un mois plus tard, en mai 1951, pour cystite secondaire à une urétrite non gonococcique. Trois jours après la première sortie de l'hôpital, l'écoulement reprend et dure toute la journée. Quelques lavages à l'oxycyanure le réduisent à une simple goutte matinale. Il existe alors dysurie, pollakiurie nocturne et hématurie terminale. L'urétrite est toujours amicrobienne non gonococcique. Les urines prennent l'aspect puriforme : pyurie amicrobienne typique. Le malade reçoit 1 g. de streptomycine par jour pendant dix jours et quitte l'hôpital le méat sec et les troubles vésicaux ayant disparu.

Il revient le 12 mars 1953. Depuis un mois, l'écoulement urétral a réapparu, abondant, purulent, persistant toute la journée avec brûlures à la miction. Il existe une hématurie terminale. Le malade ressent un besoin impérieux d'aller à la selle et c'est surtout au moment de la miction qui accompagne la selle que le sang est plus abondant. Il n'y a pas de douleurs rénales ni urétrales, mais une sensation douloureuse impérieuse dans la région abdominale gauche. Il existe une pollakiurie diurne et nocturne très nette : quatre à cinq mictions dans la journée, trois à quatre la nuit. Dysurie et pollakimiction nettes : quelques gouttes à chaque miction. Les lèvres du méat sont perpétuellement collées par les sécrétions urétrales purulentes. Le bocal d'urines de vingt-quatre heures montre une pyurie très intense. Au toucher rectal, la prostate est souple, régulière, mais il existe un petit noyau à la base, nettement douloureux.

L'urine, purulente, ne renferme aucun germe à l'examen bactériologique, en particulier pas de B.K., pas de collibacilles. Les cultures du culot de centrifugation des urines restent stériles. Ce culot montre en abondance polynucléaires, hématies, cellules épithéliales, pas de cylindres. Il existe des traces d'albumine à l'examen chimique. Le pus urétral est amicrobien : il n'y a pas de gonocoque ni de germes tant à l'examen direct qu'à la culture. Une urographie, faite par voie intraveineuse, ne révèle rien d'anormal.

Après grattage urétral et coloration des frottis par le Giemsa, on ne trouve pas d'inclusions. La culture des organismes L se révèle positive après quatre jours d'étuve. Le diagnostic est évident : urétrite aiguë type Hecht compliquée de cystite.

On prescrit le traitement suivant : 8 g. d'auréomycine en quatre jours. Aucune amélioration. Les organismes L isolés par culture s'étant montré sensibles *in vitro* à la chloromycétine, on ordonne 15 g. de chloromycétine, 2 g. par jour. L'écoulement urétral cesse au bout de quatre jours, les urines se clarifient peu à peu, les troubles de la miction disparaissent. Après quatorze jours, le malade sort guéri, une culture pour les organismes L s'étant révélée négative.

### Observation XXXIX

M. F... Pierre, 22 ans, quartier-maître mécanicien. Vient consulter à l'hôpital Sainte-Anne, le 8 décembre 1952.

On relève dans les antécédents une urétrite gonococcique fin août 1951, traitée avec succès dans le service de Dermato-vénéréologie par 1 g. de streptomycine.

En février 1952 apparition d'une goutte urétrale mucopurulente uniquement matinale, sans douleur et sans aucune sensation subjective au niveau du canal. Mais il existe alors une pollakiurie diurne. Un traitement au santal est alors prescrit; il amène une atténuation de l'écoulement sans guérison nette car à chaque nouveau rapport sexuel, la goutte matinale réapparaît puis disparaît en quelques jours sans traitement, si bien que le malade s'est habitué à ce phénomène sans s'en soucier autrement.

Il consulte actuellement car, depuis dix-huit jours, une nouvelle goutte est apparue qui, cette fois, inquiète le malade. Le dernier rapport sexuel remonte à huit jours auparavant. La goutte matinale est blanc-jaunâtre, franchement purulente, elle tache le linge et y adhère, elle agglutine les lèvres du méat qui sont rouges, irritées. L'écoulement persiste d'autre part, purulent toute la journée. La pollakiurie est très accusée, diurne et nocturne. Il y a des douleurs à la miction qui débutent par des picotements irritants pour aboutir à des brûlures intenses accompagnées de cystalgies en fin de

miction. Celles-ci sont plus fréquentes, mais chaque fois peu abondantes. La dysurie est nette. Les urines sont troubles uniformément dans les deux verres avec de lourds filaments qui tombent au fond rapidement.

Au niveau du tiers moyen du mollet gauche, le malade nous découvre une lésion cutanée. Il s'agit d'un placard érythémato-vésiculeux, s'étendant excentriquement par la coalescence de multiples vésiculo-pustulettes de quelques millimètres de diamètre, à contenu louche, dont quelques-unes sont recouvertes de croûtes brunâtres, les autres ulcérées. La surface du placard est hérissée de petites saillies acuminées qui desquament et sont entourées d'un halo congestif intense. Il n'y a pas de lésions cutanées ailleurs. Cet aspect est assez évocateur de la kératodermie dite blennorragique dans sa forme clinique des cônes cornés. La recherche du gonocoque est négative, tant dans les filaments urinaires que dans l'écoulement urétral, à l'examen direct et à la culture après réactivation au nitrate d'argent. Les frottis de l'écoulement urétral colorés au Gram montrent une purée de polynucléaires plus ou moins altérés et de cellules épithéliales : il n'y a aucun germe visible.

Après grattage urétral (la muqueuse est très sensible et saigne rapidement), les frottis colorés au Giemsa à chaud montrent la présence d'organismes L polymorphes, les uns extracellulaires, les autres en inclusions intracytoplasmiques. L'examen des urines est stérile au point de vue bactériologique. La cytologie est faite de très nombreux polynucléaires, de cellules épithéliales et de globules rouges (mais l'échantillon d'urines a été prélevé après le grattage urétral). Il n'y a pas de cristaux. Le malade nous déclarant que son médecin traitant lui aurait trouvé une phosphaturie il y a quinze jours, nous recherchons les phosphates : résultat négatif. Il n'y a pas non plus d'albumine.

La culture des organismes L est restée stérile après plusieurs repiquages. Mais le prélèvement a été fait sur une muqueuse déjà irritée par le grattage et saignant un peu, si bien qu'il n'a pu être accompli d'une façon efficace.

Il s'agit d'une urétrite amicrobienne à organismes L. L'hypothèse d'une urétrite résiduelle postgonococcique est éli-

minée du fait qu'il s'est écoulé six mois entre la guérison de la gonococcie et l'apparition de la goutte matinale chronique. Cette urétrite a évolué d'abord d'une façon chronique, intermittente, se réveillant après chaque rapport sexuel avec des partenaires d'ailleurs différentes, puis brusquement s'est transformée en urétrite aiguë type Hecht, laquelle s'est compliquée de kératodermie blennorragique et s'est étendue à la vessie créant une pyurie amicrobienne. Les organismes L, de pouvoir pathogène d'abord faible, ont progressivement augmenté leur virulence au fur et à mesure de chaque rapport sexuel.

Le traitement prescrit a été l'auréomycine, 1 g. par jour. Dès le troisième jour, l'écoulement avait disparu, ainsi que les phénomènes douloureux, si bien que le malade arrête le traitement au cinquième jour. Dose totale d'auréomycine 5 g. Le malade est revu le 19 janvier 1953, trente jours après le début du traitement : l'urètre est sec; on ne retrouve plus d'organismes L sur les frottis et la culture est stérile. Les lésions cutanées ont disparu progressivement sans traitement local. Il persiste cependant quelques légères cystalgies qui apparaissent après chaque rapport, mais sans aucun écoulement.

3° Nous avons observé 7 cas de goutte matinale chronique.

a) *Celle-ci n'a pas entraîné de complication dans* 5 *cas :* observations n$^{os}$ XI, XXIX, XLI, XLVIII, LV.

Observation N° XI

L... Marc, 21 ans, aviateur. Ce malade, rapatrié d'Indochine en janvier 1952, consulte à la Clinique dermatologique, le 11 février 1952. Aucun antécédent vénérien.

Depuis un an le malade se plaint d'un écoulement urétral se manifestant uniquement sous la forme d'une goutte matinale jaunâtre peu abondante. On ne peut faire préciser la date du dernier rapport précédant l'apparition de l'écoulement. Pas d'antécédents dysentériques au cours de ce séjour en Extrême-Orient. Aucun rapport sexuel depuis un an. Toutes les recherches de gonocoques ont été négatives,

Actuellement, cette goutte est transparente, séreuse, uniquement matinale. Dans la journée le méat est sec. Il n'y a ni pollakiurie, ni douleur à la miction, pas de signes articulaires, oculaires, digestifs. Les urines sont limpides dans les deux verres.

Le malade a suivi de nombreux traitements : pénicilline, sulfamides, antiseptiques urinaires (santal, uroformine, bleu de méthylène), soins locaux, lavages à l'oxycyanure de mercure, instillations d'argyrol, injections de permanganate : la goutte persiste toujours. Elle ne contient ni gonocoques ni autres bactéries. Après réactivation au gynergène, une culture pour gonocoques reste stérile.

Les frottis colorés au Giemsa, après grattage urétral, montrent la présence d'inclusions à type d'organismes L. On ne fait pas de culture L. On prescrit 10 g. d'auréomycine en cinq jours. Echec total. On aurait alors découvert des gonocoques (laboratoire de Bactériologie de l'hôpital militaire Robert-Picqué), mais ils n'ont pas été retrouvés sur un deuxième prélèvement. On institue cependant un traitement à la streptomycine 2 g. par jour. Il y a guérison clinique. Mais les organismes L persistent sur les frottis. Le gonocoque a-t-il réellement été trouvé ? Coexistait-il avec les organismes L ? L'auréomycine les ayant fait disparaître, le gonocoque aurait été révélé. Celui-ci aurait disparu sous l'effet de la streptomycine et alors les organismes L seraient-ils réapparus ? Nous en discuterons plus loin, mais il aurait été intéressant de pouvoir revoir ce malade, ce qui n'a malheureusement pas été possible.

b) *Dans 2 cas, la goutte matinale chronique s'est compliquée :* une fois de manifestations articulaires (observation n° LII), une fois de troubles oculaires (observation n° VII).

### Observation N° VII

L... Auguste, 29 ans, secrétaire-comptable. Vient consulter à la Clinique Dermatologique le 4 février 1952 pour un écoulement urétral. On relève, dans les antécédents, une gonococcie en 1946 guérie par pénicilline, sans aucune re-

chute. Peu après, une sérologie syphilitique de contrôle s'avère positive. Quatre ans de traitement antisyphilitique négativent la sérologie en 1950. L'épouse du malade a une sérologie négative.

Depuis huit jours, dix jours après le dernier rapport, apparition d'un écoulement urétral. A noter que cet écoulement est survenu le lendemain d'un repas de baptême où le sujet avoue des excès alcooliques et vénériens importants. Cet écoulement se manifeste sous l'aspect d'une grosse goutte uniquement matinale, alternativement claire ou trouble, transparente, séreuse ou blanchâtre séropurulente. Aucun rapport sexuel depuis. Aucun traitement suivi. Pas de troubles de la miction. Les urines sont limpides dans les deux verres.

Pas de troubles articulaires mais le malade déclare avoir les yeux collés le matin au réveil depuis quelques jours, avec, parfois dans la journée, une sensation de corps étranger sous les paupières. Effectivement les conjonctives bulbaires sont hyperémiées : d'assez gros vaisseaux convergent vers les culs-de-sac. Il existe une légère sécrétion conjonctivale. Il n'y a pas de phénomènes intestinaux. Une sérologie syphilitique est négative.

Un examen bactériologique de la goutte ne montre ni germes, ni gonocoques, ni éléments de pus : il y a uniquement des cellules épithéliales. La culture du gonocoque après réactivation est négative. Le produit du grattage urétral, coloré au Giemsa et au Macchiavello montre la présence d'assez nombreuses inclusions intracytoplasmiques polymorphes avec quelques éléments extracellulaires, images évocatrices des organismes L. On n'essaie pas de les cultiver. Ces aspects sont retrouvés dans le produit de raclage des sécrétions conjonctivales.

Il s'agit donc d'une goutte matinale chronique, forme la plus atténuée des urétrites, compliquée à distance d'une conjonctivite subaiguë.

Le traitement prescrit est l'auréomycine 6 g., 2 g. par jour pendant trois jours, deux capsules de 250 mg. à six heures d'intervalle.

Le malade est revu le 15 février : il est guéri. Le raclage de l'urètre ne donne rien, les conjonctives ne sécrètent plus.

Revu après vingt jours, le 26 février, la guérison clinique persiste, les organismes L sont toujours absents des frottis.

4° Nous avons observé 13 urétrites post-thérapeutiques, post-gonococciques.

a) 10 *sans complications* parmi lesquelles :

— 1 affectait la forme aiguë (observation n° XXXVII),

— 3 affectaient la forme d'une goutte matinale chronique (observations n$^{os}$ IV, XIV, XXX),

— 6 celle d'une urétrite subaiguë (observations n$^{os}$ VIII, XIII, XVII, XXIV, LI, LVIII).

Observation N° XVII

M. C... Jean, 37 ans, garçon de café. Consulte à la Clinique Dermatologique, le 10 juin 1952, pour écoulement urétral. Ce malade est hospitalisé salle 19, à l'hôpital Saint-André, pour éthylisme.

Les antécédents vénériens de ce malade sont très riches : première gonococcie il y a dix-sept ans, qui s'est accompagnée de plusieurs rechutes avant d'être définitivement guérie. Deuxième gonococcie en 1949, traitée dans le service de Dermatologie de l'hôpital Pellegrin, et guérie sans séquelles.

Le 1$^{er}$ juin 1952, deux jours après un rapport sexuel suspect, apparition d'un écoulement urétral très abondant, jaune-verdâtre avec brûlures à la miction : le gonocoque est présent. Traité en ville par la streptomycine, l'écoulement qui avait pratiquement disparu le 3 juin, reparaît le lendemain, séro-purulent, tachant le linge, sans douleurs à la miction, plus abondant le matin, réduit à un simple suintement séreux au cours de la journée. Il n'y a pas de signes articulaires, oculaires, intestinaux. Les urines montrent des filaments dans le premier verre, sont limpides dans le second.

L'examen direct des frottis colorés au Gram montre des polynucléaires et des cellules épithéliales, mais aucun germe en particulier, pas de gonocoques. Après réactivation au gynergène, une culture sur milieu de Le Minor est négative. Le B. W. est négatif. Après grattage urétral, les frottis colorés

au Giemsa montrent la présence d'inclusions à type d'organismes L, accompagnées de germes divers mais peu abondants et extracellulaires.

Il s'agit donc d'une urétrite subaiguë post-thérapeutique pour gonococcie aiguë, favorisée par le terrain éthylique et non compliquée.

On prescrit 12 g. d'auréomycine pendant six jours, 2 g. par jour. Le malade n'a pas été revu.

b) 3 *de ces urétrites post-gonococciques se sont accompagnées de complications.*

Dans un cas : l'urétrite était chronique et s'accompagnait de cystalgies; et nous avons assisté à l'évolution d'un rétrécissement léger : observation n° XXXVI.

Dans un autre cas, l'urétrite était chronique et s'est accompagnée d'une orchi-épididymite passagère et curable : observation n° XLIV.

Enfin, l'observation n° XXII réalise la triade classique du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter : urétrite subaiguë, conjonctivite bilatérale, arthralgies erratiques, puis fixées.

Observation N° XXII

M. M... B. Y., manœuvre, 32 ans, origine Nord-Africaine. Vient consulter à la Clinique Dermatologique de M. le Professeur Joulia, le 29 février 1952, pour écoulement urétral à rechutes. Ce malade est hospitalisé salle 17, à l'hôpital Saint-André, pour « Rhumatisme gonococcique ». Aucun antécédent vénérien.

Fin novembre 1951, ce malade a présenté une urétrite gonococcique aiguë, bactériologiquement confirmée, traitée par pénicilline et sulfamides. L'urètre est asséché mais il a persisté toutefois une goutte matinale intermittente. Début janvier 1952, l'écoulement a repris, abondant, sans que le malade avoue des rapports sexuels depuis sa première atteinte. L'écoulement est alors mucopurulent, assez abondant, persistant toute la journée, s'accompagnant de légères brûlures à la miction. Le gonocoque est mis en évidence mais peu abondant

sur les frottis. En même temps, le malade accuse des douleurs articulaires fugaces et très mobiles d'un jour à l'autre. Il est traité par pénicilline-sulfamides. L'écoulement se tarit et une culture du gonocoque faite après réactivation est négative.

Depuis quinze jours, l'écoulement a repris en même temps que les arthralgies très intenses, d'abord mobiles et fugaces, puis localisées depuis huit jours au genou droit. L'écoulement est actuellement peu abondant, uniquement matinal, blanchâtre, séro-purulent, s'accompagnant de quelques picotements à la miction sans brûlures caractérisées. Dans la journée, simple humidité du méat. Pas de pollakiurie, pas de douleurs funiculaires. L'urine est trouble dans le premier verre sans filaments, limpide dans le second. Le genou est douloureux à la mobilisation avec quelques craquements, sans hydarthrose et sans manifestations objectives para-articulaires (chaleur, empâtement des parties molles, etc...). Le malade accuse des picotements au niveau des yeux où l'examen révèle une hyperhémie conjonctivale peu intense; des vaisseaux convergent vers les culs-de-sac et pas de réaction sclérale ni de sécrétions à ce niveau.

Une sérologie syphilitique est négative. La recherche du gonocoque est négative à l'examen direct et par culture après réactivation de l'urétrite; il n'y a pas d'autres germes.

Les frottis colorés au Giemsa, après grattage urétral, montrent la présence d'inclusions intracytoplasmiques polymorphes, type organismes L. Ceux-ci se retrouvent sur tous les frottis, sauf celui coloré par le bleu de méthylène citraté. La culture des organismes L n'a pas été pratiquée.

Il s'agit manifestement d'une urétrite post-gonococcique apparue un mois après une rechute de gonococcie bactériologiquement confirmée et compliquée d'arthrite et de conjonctivite. L'atteinte articulaire a été suffisamment marquée pour faire porter, au vu des antécédents, le diagnostic de rhumatisme gonococcique. L'organisme L était-il associé au gonocoque initialement, ou a-t-il résulté de la mutation du germe sous l'effet du traitement appliqué ? Question qu'on ne peut résoudre.

Le traitement prescrit est 12 g. d'auréomycine, 2 g. par jour pendant six jours. Le malade est revu le 14 mars 1952,

une semaine après le traitement, guérison clinique complète et disparition des organismes L de l'urètre.

*Que pouvons-nous conclure de tout ceci ?* Parmi les urétrites amicrobiennes à inclusions, c'est l'urétrite de Waelsch, dans sa forme classique d'urétrite subaiguë amicrobienne d'origine vénérienne, que l'on retrouve avec la plus grande fréquence. Il n'y a pas lieu d'en séparer l'urétrite de Hecht ou la goutte matinale chronique amicrobienne qui représentent la première la forme aigüe de l'urétrite de Waelsch, la seconde, sa forme la plus atténuée. Ainsi, une première classe d'urétrites amicrobiennes à inclusions nous est fournie par les urétrites primitives, type Waelsch et ses 3 modalités cliniques aiguë, subaiguë et chronique : nous les avons rencontrées globalement dans 45 cas sur 58 d'urétrites à inclusions, soit 77,5 %.

La deuxième catégorie d'urétrites amicrobiennes à inclusions comprend toutes les urétrites amicrobiennes post-gonococciques qui ne se révèlent qu'après la disparition de l'urètre du gonocoque prévalent : nous les avons rencontrées dans les 13 cas restants. Ceci nous fait remarquer immédiatement que dans le cas des urétrites post-gonococciques, le rôle des inclusions n'est pas le plus important, il est largement contrebalancé par celui de germes banaux, germes de sortie que l'atteinte gonococcique a rendu virulents et par celui du gonocoque lui-même qui peut rester retranché longtemps et disparaître ainsi pour un temps de l'écoulement. Le *Chlamydozoon oculo-genitale* et l'organisme L étaient-ils primitivement associés au gonocoque, ou l'organisme L est-il un mutant du gonocoque sous l'action des traitements antibiotiques actuels ? Cette question ne peut être résolue que par une étude bactériologique approfondie.

Il est un fait que nos observations confirment : c'est le rôle favorisant joué dans l'apparition de l'urétrite par certains facteurs : excès alcooliques, excès vénériens, appro-

che des règles de la partenaire; ces facteurs pouvant très bien réveiller le pouvoir pathogène d'un organisme L jusqu'alors saprophyte des voies urogénitales, surtout féminines (voir observations XLVI, XVII, VII).

Les complications des urétrites amicrobiennes à inclusions ne sont pas tellement rares : nous en apportons 16 cas (27,77 %), tant complications locales que complications d'essaimage, à distance, ou les deux associés : les observations LIV, LVII, XLII, LVI, IXL, VII, XXII sont démonstratives à cet égard, et au cours de nos recherches nous avons pu rencontrer pratiquement toutes les complications (*cf.* les observations détaillées ci-dessus et, au tableau synoptique, les observations n$^{os}$ XLV, LIII, XXV, XXVII, XXVIII, XLIII, LII, XXXVI, XLIV.

# CHAPITRE IV

## RÉSULTATS BACTÉRIOLOGIQUES

### I. — LA VALEUR DES MOYENS DE DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE.

*Nous ne possédons pas de moyens de diagnostic par la sérologie.* — Plusieurs auteurs ont essayé de mettre au point une méthode sérologique de diagnostic.

Kingsbury (cité par Borel [10]) a essayé de pratiquer des réactions de fixation du complément, mais son antigène, préparé à partir de souches bovines d'organismes L, donnait des résultats ininterprétables en clinique.

Beveridge et Campbell [6] utilisèrent un antigène préparé à partir de souches d'organismes L isolés du tractus génital de sujets atteints d'urétrites amicrobiennes. Une première série de résultats était encourageante : 93 % de résultats sérologiques positifs chez les malades pour 6,8 % de fausses réactions chez les témoins, mais une deuxième série ayant révélé 30 % de fausses réactions chez les témoins pour 33 % de résultats positifs chez les malades, la méthode était sans valeur.

Harkness et Henderson-Begg [95] ont pratiqué des réactions de déviation du complément et d'agglutination avec des cultures d'organismes L d'origine humaine et les

sérums des malades. Ils n'obtiennent aucun résultat pratique, la sérologie étant négative chez 25 malades comme chez 25 témoins et même chez les malades où la culture avait été positive.

Norman, Saslaw et Kuhn [145] ont répété les mêmes essais, ils ont connu les mêmes difficultés et les mêmes échecs.

Bushby (cité par Borel [10]) a entrepris des recherches sur les anticorps incomplets et n'a pu obtenir aucun résultat.

*Nous ne possédons pas non plus de test de sensibilité cutanée.* — Harkness et Henderson-Begg [95] utilisent comme antigène une suspension phénolisée d'organismes L. L'inoculation intradermique à des cobayes sensibilisés, de 0,1 $cm^3$ de l'antigène dilué au 1/20 fait apparaître, après cinq à six heures, au point d'injection, un érythème avec induration marquée des téguments. Des cobayes et des lapins de contrôle ne montrèrent aucune réaction. Un vaste essai, d'abord prometteur, fut fait sur les malades, mais dut être abandonné car il se produisit un important pourcentage de fausses réactions positives.

*Nous n'avons donc à notre disposition que l'examen direct des frottis colorés et la culture des organismes L.*

1° *Dans les cas d'urétrites à « Chlamydozoon oculo-genitale » :* le diagnostic n'est possible que par l'examen direct. Une bonne coloration par le Giemsa à chaud met facilement en évidence les inclusions rouge pourpre, monomorphes, caractéristiques.

2° *Dans les cas d'urétrites à organismes L :* l'examen direct permet le diagnostic. C'est lui seul que nous avions à notre disposition au cours de nos recherches faites à Bordeaux : 24 fois le diagnostic fut porté par ce seul moyen. Mais, malgré une bonne coloration, le diagnostic est souvent hésitant, du fait du polymorphisme même des inclusions observées, et bien des fois il ne peut être porté

avec certitude qu'après une culture caractéristique positive sur milieu approprié.

A Toulon, où nous avons employé concurremment les deux procédés, nous avons rencontré 30 fois les organismes L :

17 fois l'examen microscopique était positif et la culture négative (cas nos XXVII, XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXIII, XXXVI, XL, XLI, XLVII, L, LII, LIV, LV, LVII, LVIII);

10 fois l'examen microscopique était positif ainsi que la culture (cas nos XXXIV, XXXVII, XXXIX, XLII, XLIV, XLV, XLVI, XLVIII, LI, LIII);

3 fois l'examen direct était négatif et la culture positive (cas nos XXXVIII, XLIX, LVI).

On constate qu'il n'y a pas parallélisme entre les résultats culturaux et ceux de l'examen direct : il est plus fréquent (17 fois) de trouver les organismes L sur les frottis alors que la culture est négative, que de rencontrer une culture positive et un examen direct négatif (3 fois). Cela peut tenir à deux raisons : d'abord, les artefacts qui sont abondants sur les lames, même bien colorées, peuvent en imposer pour des organismes L; cependant, pour qui a vu beaucoup de lames, avec beaucoup de patience et d'attention, la différenciation reste possible; ensuite, la culture est difficile, le prélèvement peut être inefficace sur une muqueuse irritée et sensible. Cette raison est plus valable.

On remarquera d'ailleurs que parmi les 17 cas à culture négative et à examen direct positif, les 7 premiers constituaient nos premiers essais de culture alors que nous n'étions encore pas familiarisé avec ce genre de manipulation. De ce fait, il ne reste que 10 cas où la culture n'a pas confirmé le résultat de l'examen direct, par ailleurs 13 fois elle a été positive.

C'est donc à la culture que revient la priorité du diagnostic car elle est caractéristique et il n'y a pas de causes

d'erreur. Malgré que l'examen microscopique soit plus régulièrement positif que la culture, il faut donner à cette dernière la priorité du diagnostic dans les cas douteux.

*En conclusion : le diagnostic du « Chlamydozoon » sur lame est difficile mais significatif, lorsqu'il est fait; celui des organismes L est facile mais beaucoup moins significatif, il doit être confirmé par la culture.*

## II. FRÉQUENCE RELATIVE DES ORGANISMES L ET DU *CHLAMYDOZOON OCULO-GENITALE.*

a) *Sur* 147 *cas d'urétrites amicrobiennes,* 48 fois des inclusions furent mises en évidence sans aucune bactérie les accompagnant.

4 fois le *Chlamydozoon* était seul en cause, soit 2,73 % des 147 cas;

1 fois il était associé à l'organisme L, soit 0,67 %;

43 fois les organismes L furent trouvés seuls, soit 29,25 %.

Ces chiffres correspondent sensiblement à la moyenne des statistiques publiées tant en France qu'à l'étranger et qui donnent une fréquence chez l'homme de 1 à 2 % pour le *Chlamydozoon,* 20 à 30 % pour les organismes L, et qui signalent l'association possible des deux ultragermes.

b) *Sur* 58 *cas d'urétrites à inclusions* nous avons trouvé :

4 fois le *Chlamydozoon oculo-genitale* seul (cas n$^{os}$ XIII, XXIII, XXXV, XLIII), soit 6,72 %;

1 fois le *Chlamydozoon* associé à l'organisme L (cas n° XLVI), soit 1,72 %;

53 fois l'organisme L seul, soit 91 %.

## III. — ÉTUDE DE LA SENSIBILITÉ AUX ANTIBIOTIQUES DES ORGANISMES L ISOLÉS PAR CULTURE.

Nous avons obtenu 13 cultures positives : 13 fois l'antibiogramme a été établi. Cette étude peut être faite selon les techniques suivantes :

*Technique de* Melen [128]. — Les organismes L sont cultivés dans du bouillon-sérum auquel on ajoute des solutions d'antibiotiques de concentrations diverses. Après vingt heures, deux, trois, quatre jours une goutte de ce milieu est repiquée sur gélose sérum; il pousse ou non des microcolonies.

*Technique de* Tulasne et Minck [204]. — On repique les microcolonies isolées sur milieu solide, sur des milieux solides contenant l'antibiotique à expérimenter à des doses variées.

*Nous avons utilisé une technique plus grossière.* — En effet, les deux techniques précédentes visent surtout à déterminer l'antibiorésistance des organismes L d'une façon quantitative et nécessitent des manipulations multiples et délicates. Pour la clinique, une détermination qualitative est amplement suffisante. Nous avons utilisé la méthode des disques comme en bactériologie courante. Nous avons ensemencé notre milieu solide avec les microcolonies isolées récemment et nous déposons sur le milieu ensemencé largement les disques colorés imprégnés des différents antibiotiques : pénicilline, streptomycine, chloromycétine, auréomycine, terramycine, bacitracine. La lecture est faite après quelques jours d'étuve. Il existe des microcolonies au voisinage d'un disque : l'organisme L est résistant à l'antibiotique; elles en sont suffisamment éloignées, l'organisme L y est sensible. Evidemment, les

résultats sont peu précis, mais on peut recommander au thérapeute l'usage de l'antibiotique qui, par comparaison avec les autres, s'est montré le plus inhibant envers les microcolonies; les résultats cadrent en général bien avec les résutats obtenus *in vivo* par la thérapeutique.

*En effet, qu'avons-nous obtenu ?*

*Cas n° XXXIV :* auréomycine active. Vérifié cliniquement *in vivo.*

*Cas n° XXXVII :* organismes L insensibles *in vitro* à tous les antibiotiques. L'auréomycine a cependant produit la guérison clinique, mais les organismes L ont persisté dans l'urètre.

*Cas n° XXXVIII :* aucun antibiotique actif. Vérifié cliniquement.

*Cas n° XXXIX :* auréomycine active. Vérifié cliniquement.

*Cas n° XLII :* organismes L sensibles à l'auréomycine, moins à terramycine, peu à chloromycétine. Auréomycine prescrite mais sujet non revu.

*Cas n° XLIV :* chloromycétine active. Vérifié cliniquement.

*Cas n° XLV :* auréomycine active, terramycine beaucoup moins. Sujet non revu, auréomycine prescrite.

*Cas n° XLVI :* organismes L sensibles à auréomycine. Vérifié cliniquement.

*Cas n° XLVIII :* organismes L sensibles à auréomycine et à terramycine. Auréomycine prescrite. Non revu.

*Cas n° XLIX :* auréomycine active. Sujet non revu.

*Cas n° LI :* organismes L insensibles. L'auréomycine prescrite a cependant donné l'assèchement de l'urètre mais n'a pas fait disparaître les organismes L.

*Cas n° LIII :* auréomycine et chloromycétine actives *in vitro.* Auréomycine inactive *in vivo* mais chloromycétine efficace.

*Cas n° LVI :* auréomycine et chloromycétine actives *in vitro.* Seule la chloromycétine a agi *in vivo.*

D'une façon globale, on peut constater que c'est à l'auréomycine que les organismes L sont le plus souvent sensibles (69 %), puis d'une façon décroissante à la chloromycétine (23 %) et à la terramycine (23 %). Ils sont insensibles à tout antibiotique dans 3 cas. La pénicilline, la streptomycine, la bacitracine sont inefficaces dans tous les cas. Il faut aussi remarquer qu'il n'y a pas toujours concordance entre l'action de l'antibiotique *in vitro* et *in vivo*, mais ceci n'est pas fréquent : 2 cas (n^os^ LIII et LVI). Enfin dans les trois cas où les organismes L étaient insensibles (cas n^os^ XXXVII, XXXVIII, LI), l'auréomycine a cependant agi *in vivo* en amenant la guérison clinique mais non bactériologique, comme si les organismes L sous son influence étaient devenus saprophytes — au moins pour un temps.

Dans les cas où auréomycine et chlomycétine sont actives *in vivo*, c'est cette dernière qui agit le mieux *in vivo* (cas n^os^ LIII et LVI).

Ces résultats sont un peu différents de ceux de quelques auteurs à qui l'auréomycine ne paraît pas l'antibiotique le plus actif.

Melen [129], sur 20 souches humaines d'organismes L, trouve la terramycine la plus active *in vitro* (0,16 à 0,63 γ d'antibiotique par cm³ de milieu), puis dans l'ordre décroissant d'activité, l'auréomycine (0,32 à 1,25), le chloramphénicol (2,5 à 10), la dihydrostreptomycine (20 à 80), la streptomycine (5 à 10). La pénicilline est inactive.

Tulasne et Minck [204] étudient, par repiquage d'un fragment de voile à la surface de milieux liquides contenant des concentrations diverses d'antibiotiques, la sensibilité des formes L de *Proteus*. Elles sont moins résistantes que les formes bactériennes normales; la pénicilline a une action antibiotique nulle. Dans l'ordre décroissant d'activité on a la streptomycine (0,006 à 0,012 γ/cm³), la tyrothricine (0,05), la chloromycétine (5), la terramycine (40

à 50); l'auréomycine (80 à 100) est la moins active. Ils essaient actuellement de stériliser par la streptomycine les porteurs génitaux d'organismes L.

Enfin, Robinson, Wichelhausen et Brown [158], sur 28 souches humaines et une souche $L^4$ de rat, trouvent actifs dans l'ordre décroissant : la terramycine, la chloromycétine, l'auréomycine, la streptomycine; la pénicilline n'est inhibitrice qu'à très hautes concentrations. Les antibiotiques ont une action plus bactériostatique que bactéricide car la dose léthale est 2 à 500 fois plus forte que la dose inhibitrice.

## IV. — TRANSFORMATION EN BACTÉRIES NORMALES DES ORGANISMES L ISOLÉS PAR CULTURE.

Pour chaque organisme L isolé par culture, nous avons fait des passages des milieux sélectifs sur milieux ordinaires afin d'essayer de le transformer en forme bactérienne normale. Systématiquement, les cultures d'organismes L sur milieu solide et en milieu liquide ont été transférées sur bouillon ordinaire, gélose ordinaire et gélose T au sang, aucun ne contenant d'inhibiteurs bactériens.

4 *fois la transformation a été réussie :*

*Cas n° XXXIV :* les microcolonies ont été obtenues à partir du prélèvement directement au quatrième jour, sur milieu solide ne contenant pas de pénicilline, sans passage par le milieu liquide contenant cet antibiotique. Les microcolonies ensemencées sur milieux ordinaires ont produit en quarante-huit heures, à l'étuve à 37°, des diplocoques Gram positif, fermentant l'esculine et digérant le bleu de méthylène d'un lait au bleu. Il s'agissait d'un *entérocoque*. Les organismes L étaient sensibles *in vitro* à l'auréomycine, l'entérocoque était insensible à tous les antibiotiques, sauf légèrement à la bacitracine.

*Cas n° XLV :* les microcolonies L ont été obtenues ici après passage par le milieu liquide pénicilliné. Elles étaient sensibles à l'auréomycine et légèrement à la terramycine. Le germe obtenu sur milieu ordinaire, bacille Gram négatif, réduisant les nitrates en nitrites, poussait sur milieu au citrate, ne fermentait pas l'urée ni aucun sucre, ne produisait pas d'indole, était immobile, produisait $H_2S$ en eau peptonée, ne liquéfiait pas la gélatine, alcalinisait légèrement le lait tournesolé, ne donnait pas les réactions du rouge de méthyle et de Voges-Proskauer, était agglutiné par le sérum antialcaligènes. Il s'agissait d'un *Faecalis alcaligenes;* il était très sensible à la terramycine, peu à l'auréomycine et à la chloromycétine.

*Cas n° XLIX :* les microcolonies L ont été obtenues directement en quatre jours, sans passage par le milieu liquide pénicilliné. Elles étaient sensibles à l'auréomycine. Elles ont donné naissance à un bacille Gram négatif, à coloration bipolaire, très mobile, fermentant le glucose en produisant des gaz, ne poussant pas sur citrate, ne produisant pas d'indole, produisant $H_2S$, ne fermentant pas le lactose, ni le mannitol, réduisant les nitrates en nitrites, liquéfiant la gélatine, fermentant l'urée. Il s'agissait d'un *Proteus Mirabilis* qui était à peine sensible à la streptomycine et à la chloromycétine.

*Cas n° LIII :* les microcolonies L ont été obtenues après passage par le milieu liquide pénicilliné. Elles étaient sensibles à la chloromycétine et à l'auréomycine. Elles ont fait apparaître un diplocoque Gram positif digérant le bleu de méthylène du lait et fermentant l'esculine. Il s'agissait d'un *entérocoque*, insensible à tous les antibiotiques.

Dans chaque cas, le germe obtenu a reproduit des microcolonies L caractéristiques, mais après passage obligatoire par le milieu liquide pénicilliné, sinon le germe se développait sur notre milieu solide sans donner naissance à des microcolonies L. Les microcolonies L ainsi

obtenues donnaient à nouveau naissance au même germe et ainsi de suite à volonté.

On pourrait être tenté de penser que c'est le milieu de culture sélectif qui a transformé une bactérie existant au niveau de l'urètre en organisme L, qui seul a pu être révélé. Ceci ne pourrait se soutenir que dans les cas où les microcolonies L n'ont pu être obtenues qu'après un passage par notre milieu pénicilliné (cas n$^{os}$ XLV et LIII), mais cette objection ne tient pas car nous avons pratiqué un nouveau prélèvement et une nouvelle culture dans le cas n° LIII (le cas n° XLV n'a pas pu être revu), cette fois sur notre milieu liquide non pénicilliné. Un repiquage sur milieu solide a fait apparaître de la même façon des microcolonies caractéristiques. On sait que nous n'ajoutons de pénicilline au milieu liquide que pour empêcher le milieu d'être envahi par la pousse des bactéries banales. Donc, la pénicilline n'avait pas transformé une bactérie présente initialement dans l'urètre.

A ce sujet, on ne peut manquer de remarquer que le milieu de Bushby est très chargé en substances antibactériennes : sulfathiazol, acétate de thallium, pénicilline et polymyxine. Cet auteur (cité par Borel [10]) a ajouté à son milieu d'isolement, des cultures de six heures de différents germes : *Aerobacter aerogènes, Para A* et *B, Brucella abortus, Salmonella typhosa, enteritidis, Oranienburg, London, Newport, Knitting foss, Proteus, Bacterium subtilis, Baccillus monocytogenes, Escherichia coli, Vibrio cholerae, Streptococcus agalaxiae, Staphylococcus aureus*, etc... Après cinq jours d'incubation, est fait un passage sur le milieu solide sélectif. Aucune colonie L n'apparaît. Dans une deuxième expérience, des prélèvements de gorge sont ensemencés en bouillon-sérum et, après six heures d'incubation, une partie du bouillon est repiquée sur le milieu liquide des organismes L. Après cinq jours d'incubation, repiquage sur le milieu solide. Aucune colonie L n'apparaît. Ainsi, le milieu de Bushby chargé d'antibac-

tériens ne favorise pas spécialement la transformation de bactéries en organismes L. A plus forte raison le nôtre, renfermant simplement de la pénicilline.

Les cas nos XXXIV et XLIX s'inscrivent également en faux contre l'hypothèse de cette transformation provoquée, car les microcolonies L sont apparues directement sur le milieu solide, lequel ne renferme pas de pénicilline. Les organismes L étaient donc bien présents dans l'urètre et non les bactéries qui leur avaient un jour donné naissance. Une preuve de plus nous est fournie par le fait que, dans les quatre cas, il n'y avait aucun germe à l'examen direct des frottis urétraux et que les cultures de prélèvements urétraux sur milieux ordinaires et sur gélose T au sang sont restées stériles.

Les organismes L existaient donc *in vivo* mais dans une forme non encore fixée et réversible puisqu'*in vitro* ils ont pu donner naissance à leur ancêtre bactérien, une fois libérés des influences de l'organisme.

*Ceci est extrêmement intéressant pour la clinique, la pathologie générale et la thérapeutique,* comme nous le montre l'étude détaillée des quatre cas.

*Cas n° XXXIV :* matelot de vingt ans atteint depuis quarante-huit jours d'urétrite de Waelsch non compliquée. Les organismes L isolés par culture sont sensibles à l'auréomycine (3 g. de chloromycétine n'ont rien fait) : 6 g. d'auréomycine en trois jours amènent la guérison clinique de l'urétrite. Les organismes L ne se retrouvent plus dans l'urètre, mais des entérocoques en sont isolés en culture pure : ils sont insensibles à tous les antibiotiques. Or les organismes L ont donné naissance *in vitro* aussi à un entérocoque identique, insensible lui aussi aux antibiotiques. Cet entérocoque se transforme facilement en organisme L, à condition de passer par le milieu liquide pénicilliné. De même l'entérocoque isolé de l'urètre après le traitement à l'auréomycine. L'urétrite avait été soignée à son début (elle était d'origine vénérienne apparue trois

semaines après un rapport sexuel) par la pénicilline et la streptomycine. On peut penser que l'entérocoque était initialement en cause et que ces antibiotiques l'ont transformé *in vivo* en organisme L, lequel a persisté dans l'urètre, entretenant l'écoulement urétral. Les organismes L ont été inhibés par l'auréomycine, l'entérocoque est réapparu, mais il n'est plus pathogène, tout au moins à l'heure actuelle. Mais il n'est pas exclu qu'il le redevienne un jour, en se mutant en organisme L à nouveau : ceci expliquerait la durée extrêmement longue des urétrites amicrobiennes et leurs récidives fréquentes.

*Cas n°XLV :* il s'agit d'une urétrite de WAELSCH survenue sans rapport sexuel et s'accompagnant de diarrhée depuis huit jours. Les organismes L isolés sont sensibles à l'auréomycine et à la terramycine. Ils ont donné naissance à un *Faecalis alcaligenes* très sensible à la terramycine, peu à la chloromycétine, légèrement à l'auréomycine. Le germe redonne avec facilité l'organisme L *in vitro*. Le traitement prescrit a été 6 g. d'auréomycine, mais malheureusement le malade n'a pas été revu car il aurait été intéressant de connaître si, *in vivo* après le traitement, les organismes L avaient fait place à l'*Alcaligenes*. Cette urétrite n'était pas vénérienne mais s'accompagnait de phénomènes entéritiques. La porte d'entrée était intestinale. L'*Alcaligenes* existait peut-être dans le contenu intestinal et s'est un jour transformé en organisme L qui, secondairement, a envahi l'urètre.

*Cas n° XLIX :* urétrite de WAELSCH durant depuis quinze jours, non compliquée, apparue dix jours après un rapport sexuel. Les organismes L sont sensibles à l'auréomycine. Ils donnent naissance à un *Proteus mirabilis* pratiquement insensible aux antibiotiques, lequel revient facilement à l'état de formes L après passage en milieu pénicilliné. Le traitement a été l'auréomycine 6 g.; malheureusement, le malade n'a pas été revu, si bien qu'on ne

peut savoir si, *in vivo*, les organismes L ont disparu pour faire place au germe banal.

*Cas n° LIII :* urétrite de Waelsch datant de cinq mois, survenue trois jours après des phénomènes dysentériformes et compliquée de funiculite, myalgies et conjonctivite. On isole un organisme L sensible à la chloromycétine et à l'auréomycine. Il donne naissance à un entérocoque insensible aux antibiotiques. Un traitement par 8 g. d'auréomycine échoue. 8 g. de chloromycétine font disparaître tous les troubles, mais il apparaît dans l'urètre des entérocoques insensibles aux antibiotiques et qui, *in vitro*, sont facilement transformés en organismes L par passage en milieu pénicilliné. Au cours de sa maladie, le sujet a été traité successivement par pénicilline, streptomycine, chloromycétine, auréomycine avec chaque fois sédation des phénomènes urétritiques, mais aussi peu après rechute de l'urétrite. Il est vraisemblable que, chaque fois, l'entérocoque devait se transformer en organisme L expliquant les rechutes, celui-ci à son tour, sous l'effet des traitements institués, redonnait l'entérocoque. En effet, un mois après sa guérison clinique, le malade nous a écrit pour nous annoncer une nouvelle rechute. Il faut noter aussi que, dans ce cas, après le traitement, des entérocoques ont été isolés en culture pure des urines prélevées aseptiquement. La porte d'entrée était intestinale (phénomènes dysentériformes initiaux) avec propagation secondaire à l'urètre, au tractus génital (funiculite), aux conjonctives (conjonctivite), au sang (myalgies, bactériurie après le traitement, la vessie ne manifestant cliniquement aucune souffrance).

*En définitive, ces faits intéressants nous permettent de tirer des conclusions très importantes :*

1° *La porte d'entrée des organismes L n'est pas toujours urétrale.* — Le plus souvent les urétrites à organismes L sont d'origine vénérienne mais il existe quelques cas d'origine intestinale, tels ceux décrits dans nos observations XLV

et LIII. Ceci expliquant bien la pathogénie du syndrome oculo-urétro-synovial post-dysentérique ou post-entéritique et post-vénérien.

2° *Signification des organismes L en pathologie infectieuse et urétrale.* — *Ces faits appuient sérieusement l'hypothèse de* Tulasne *et d'autres auteurs comme* Dienes, selon laquelle il n'y a pas lieu de séparer les *Pleuropneumonia* et les formes L des bactéries. Les *Pleuropneumonia* animaux, comme les organismes L d'origine humaine, représentent des formes L de bactéries diverses. Dans le cas des *Pleuropneumonia*, il s'agit de formes L définitivement fixées et irréversibles, dont il a été impossible de retrouver jusqu'ici l'ancêtre bactérien. Les organismes L d'origine humaine représentent des formes L plus ou moins fixées, dans certains cas réversibles en bactéries banales (nous en apportons quatre exemples dont deux où la réversibilité s'est accomplie *in vitro* mais aussi *in vivo* sous l'effet du traitement); dans d'autres, les plus nombreux, on n'a pas encore pu mettre en évidence la bactérie originelle.

C'est dans ces derniers cas qu'on pourrait suggérer l'hypothèse que la plupart des organismes L humains rencontrés dans les voies urogénitales représentent peut-être la forme dans laquelle le gonocoque s'est retranché sous l'effet des thérapeutiques antibiotiques modernes. Ce germe étant extrêmement difficile à cultiver, on peut concevoir pourquoi la réversion de l'organisme L en gonocoque n'a pas été encore possible, à moins que le gonocoque ne se soit définitivement fixé sous cette forme. Nos treize cultures L ont été transférées sur un milieu permettant la croissance du gonocoque (gélose T au sang), jamais nous n'avons pu faire apparaître ce dernier.

Ceci expliquerait aussi pourquoi il existe des organismes L saprophytes ou pathogènes suivant les cas : n'existe-t-il pas des bactéries saprophytes, d'autres pathogènes ? Une bactérie saprophyte ne devient-elle pas parfois pathogène dans certaines conditions ?

Ceci expliquerait aussi la longue durée et les rechutes habituellement observées des urétrites à organismes L sous l'influence de divers facteurs affaiblissant le terrain de résistance organique. Nous en avons apporté des exemples : ainsi dans les observations n° VII, n° XVII, n° XLVI, etc...

Cela pourrait aussi expliquer pourquoi le diagnostic sérologique des urétrites à inclusions est impossible. Si les organismes L représentent des formes L de bactéries, ils ont perdu au cours de leurs transformations une grande partie des facteurs antigéniques de leur ancêtre bactérien, si bien que l'organisme infecté par eux ne révèle plus d'anticorps. Expérimentalement, la diminution des facteurs antigéniques des formes L provoquées à partir de diverses bactéries se poursuit à mesure des repiquages; lorsque les formes L sont fixées et irréversibles, la disparition des facteurs antigéniques est complète. Il se pourrait qu'*in vivo* tout se passe d'une façon identique.

On conçoit tout l'intérêt qui s'attache à ces diverses notions que des recherches ultérieures plus poussées permettront peut-être de préciser.

# CHAPITRE V

## RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Parmi nos 58 cas d'urétrites à inclusions, seulement 34 peuvent être pris en considération au point de vue thérapeutique. En effet, dans un cas (observation n° IV), la goutte chronique post-gonococcique qui montrait des organismes L à l'examen direct des frottis, a disparu spontanément sans aucun traitement et la guérison a été persistante; dans un autre cas (n° XIII) d'urétrite post-gonococcique subaiguë à *Chlamydozoon oculo-genitale,* le malade n'est jamais venu chercher le résultat de l'examen bactériologique... Enfin, dans 22 cas, le traitement a été institué mais les malades n'ont jamais donné signe de vie. On pourrait évidemment penser que si ceux-ci ne sont pas revenus, c'est que leur urétrite s'est apaisée sous l'effet du traitement. Cependant ceci ne peut pas être suffisant pour établir des conclusions certaines sur l'efficacité de la thérapeutique proposée.

Voici d'une façon complète et détaillée comment la thérapeutique fut conduite.

### I. — L'AURÉOMYCINE.

Elle a été essayée par priorité aux autres modes de traitement parce que tous les auteurs s'accordent à lui reconnaître une réelle efficacité dans la thérapeutique des

urétrites à inclusions. Nous l'avons donnée dans tous les cas à la dose de 2 g. par jour pendant une durée de temps variable suivant les cas. Des doses totales de 6, 8, 10 et 12 g. ont ainsi été essayées afin de déterminer la dose optimum efficace.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

### A. — Urétrites de Waelsch

Sur 30 cas traités, 15 seulement furent revus. Ce sont, ci-dessous :

*Dose d'auréomycine : 6 g.*

| Observ. | Cas clinique | Diagnostic bactérien | Résultats |
|---|---|---|---|
| XXXV | Simple. Durant depuis un mois. | C.O.G. + | Assèchement après trois jours. Guérison confirmée après onze jours. |
| XXXVIII | Simple. Datant de deux jours. | L + | Echec. |
| X | Simple. Datant de trente-huit jours. | L + | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après sept jours. |
| XXXIV | Simple. Durant depuis quarante-huit jours. | L + | Guérison clinique et bactériologique. |
| VI | Simple. Durant depuis deux mois. | L + | Guérison clinique après quatre jours. Guérison bactériologique confirmée après dix jours. |
| *Dose d'auréomycine : 8 g.* | | | |
| XXVII | Durant depuis un an, + arthrite tibio-tarsienne. | L + | Echec. |
| LIII | Durant depuis trois mois. + conjonctivite + funiculite. | L + | Echec. |
| LIV | Durant depuis cinq mois. + épididymite + déférentite. | L + | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après dix-huit jours. |

*Dose d'auréomycine : 10 g.*

| Observ. | Cas clinique | Diagnostic bactérien | Résultats |
|---|---|---|---|
| XLVI | Durant depuis un jour. Non compliquée. | L + et C.O.G. + | Guérison clinique. (Partenaire traitée.) |
| II | Durant depuis vingt jours. Simple. | L + | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après dix jours. |
| III | Durant depuis six ans. Simple. | L + | Guérison clinique. Partenaire traitée. Guérison bactériologique vérifiée après douze jours. |
| XII | Simple. Durant depuis plusieurs années. | L + | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après huit jours. |
| L | Simple. Durant depuis plusieurs années. | L + | Guérison clinique. Persistance des organismes L après quinze jours. |
| *Dose d'auréomycine : 12 g.* | | | |
| XXI | Simple. Durant depuis trois mois. | L + | Guérison clinique. Guérison bactériologique après dix-sept jours. |
| V | Simple. Durant depuis deux mois. | L + | Guérison clinique. |

Nous relevons donc, sur 15 cas suivis, 11 succès tant cliniques (73 %) que bactériologiques; 1 échec partiel : assèchement urétral mais persistance des organismes L, et 3 échecs complets (20 %) : 1 avec 6 g, 2 avec 8 g, ces deux derniers représentant deux cas compliqués d'arthrite fixée et déjà ancienne.

### B. — Urétrites de Hecht

5 cas traités par l'auréomycine, 4 suivis. Ils sont énumérés dans le tableau ci-après :

| Observ. | Cas clinique | Diagnostic bactérien | Doses d'auréomycine | Résultats |
|---|---|---|---|---|
| XIX | Urétrite simple datant de dix jours. | L + | 8 g. d'auréo. | Guérison clinique. Guérison bactériologique après six jours. |
| LVI | Durant depuis deux ans urétrite + cystite. | L + | 8 g. d'auréo. | Echec. |
| XLIII | Urétrite durant depuis deux jours + arthralgies. | C.O.G. + | 6 g. d'auréo. | Guérison clinique. Guérison bactériologique après cinq jours. |
| XXXIX | Urétrite durant depuis dix-huit jours + pyurie amicrobienne + kératodermie blennorragique. | L + | 5 g. d'auréo. | Guérison clinique après trois jours. Guérison bactériologique vérifiée après trente jours. |

Nous relevons donc, sur 4 cas suivis : 1 seul échec (25 %), 3 succès (75 %).

### C. — Goutte matinale chronique

7 cas traités, 3 suivis. Ce sont :

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| LII | Goutte durant depuis un mois + arthralgies. | L + | 6 g. | Echec partiel. Assèchement de l'urètre mais exacerbation de l'arthrite + persistance des organismes L. |
| VII | Goutte durant depuis huit jours + conjonctivite. | L + | 6 g. | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après onze jours et après vingt jours. |
| XI | Goutte non compliquée durant depuis un an. | L + | 6 g. | Echec partiel. L'apparition de gonocoques fait prescrire 2 g. de streptomycine. Assèchement. Persistance des organismes L. |

Nous relevons donc, sur 3 cas suivis : 1 succès (33 %), 2 échecs partiels.

### D. — Urétrites postgonococciques

Seulement 8 cas suivis. Il s'agit de :

| Observ. | Cas clinique | Diagnostic bactérien | Doses d'auréomycine | Résultats |
|---|---|---|---|---|
| XXXVII | Urétrite simple aiguë datant de seize jours. | L + | 6 g. | Guérison clinique après quatre jours. Persistance des organismes L. |
| XIV | Urétrite chronique simple datant de six ans. | L + | 6 g. | Echec. |
| LVIII | Urétrite subaiguë datant de cinq mois, non compliquée. | L + | 6 g. | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après dix jours. |
| XXX | Goutte chronique simple datant de douze jours. | L + | 8 g. | Guérison clinique en trois jours. Guérison bactériologique confirmée après dix jours. |
| LI | Urétrite subaiguë simple durant depuis un mois. | L + | 10 g. | Guérison clinique. Persistance des organismes L après quinze jours. |
| XXIV | Urétrite simple datant de neuf mois. | L + | 12 g. partenaire traitée | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après vingt-cinq jours. |
| XXII | Urétrite subaiguë depuis deux mois + syndrome conjonctivo - urétro - synovial. | L + | 12 g. | Guérison clinique. Guérison bactériologique vérifiée après sept jours et après un mois. |
| XXXVI | Goutte chronique depuis deux ans + cystite. | L + | 6 g. | Guérison clinique. Persistance des organismes L. Après un mois, apparition d'un rétrécissement léger. |

Nous relevons donc, sur 8 cas suivis : 4 succès (50 %), 1 échec total après une dose de 6 g, 3 échecs partiels dont 2 après des doses de 6 g.

*Que pouvons-nous conclure sur l'efficacité de l'auréomycine ?*

Il ressort des cas que nous avons suivis qu'elle se révèle efficace dans environ 75 % des cas d'urétrites de Waelsch et de Hecht, dans la moitié des cas d'urétrites post-thérapeutiques, dans le tiers des cas de goutte matinale chronique. Ces chiffres ne concernent bien entendu que les cas où des inclusions ont pu être mises en évidence.

Il est vraisemblable que ces chiffres sont inférieurs aux faits réels, vu le grand nombre de cas où les malades n'ont pas été revus et où l'on peut penser que, sur ces 22 cas, un bon nombre sinon tous ont été guéris et n'ont pas jugé utile de venir subir un nouveau grattage de contrôle.

Tous les échecs ne sont que le fait des organismes L.

La lecture des tableaux nous montre que beaucoup d'échecs viennent de cas vus et traités tardivement et déjà compliqués (n° LIII, n° XXVII, n° LVI, n° XIV, etc...) ou traités par de faibles doses (cas n° XXXVII, n° XXXVIII). Le traitement sera donc plus efficace s'il est plus précoce. Les doses de 6 à 8 g. sont insuffisantes dans les cas anciens ou déjà compliqués : il ne faut pas hésiter à monter alors jusqu'à 10, 12 g. et plus, sous couvert de vitamines PP et $B_2$ pour éviter les accidents cutanéo-muqueux. A 12 g. nous ne relevons en effet aucun échec. D'autre part, beaucoup d'échecs ne sont que partiels : il y a guérison clinique mais les organismes L persistent dans l'urètre. Ces cas sont pour nous de réels échecs, car les organismes L risquent à tout moment de se réveiller et de redevenir virulents sous l'influence de divers facteurs favorisants.

Enfin, dans tous les cas où les partenaires des malades ont été traitées (n$^{os}$ XLVI, XXIV, III), il n'y a eu aucune rechute.

En cas de *Chlamydozoon oculo-genitale*, l'auréomycine est efficace régulièrement et à faible dose (n$^{os}$ XXXV, XLVI, XLVIII).

## II. — QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC DE L'AURÉOMYCINE ?

### A. - Les autres antibiotiques.

1° *La pénicilline.* — Elle est inactive, l'histoire clinique des malades le démontre : la pénicilline n'a rien fait. Tout au plus a-t-elle produit dans quelques cas une sédation passagère des phénomènes urétritiques. Dans le cas n° XXVII, en désespoir de cause, après l'échec de tous les autres antibiotiques, nous l'avons donnée à la dose de un million d'unités par jour pendant onze jours. L'échec fut total et ce malade n'a été amélioré que par la cortisone (son urétrite était compliquée d'arthrite tibio-tarsienne).

2° *La streptomycine.* — Utilisée avec succès par certains auteurs, a été employée dans quelques cas particuliers. Dans le cas n° XXVII, 11 g. de streptomycine en onze jours ne sont pas venus à bout de l'urétrite compliquée d'arthrite tibiotarsienne. Dans le cas n° XI, elle a été prescrite à la dose totale de 2 g., mais des gonocoques étaient apparus dans l'écoulement urétral que l'auréomycine n'avait pu réduire à la dose de 10 g.; d'ailleurs, après elle, les organismes L ont persisté dans l'urètre. Dans le cas n° XIX, 2 g. de streptomycine ont été injectés mais dans l'attente de la réponse du grattage urétral et parce que l'urétrite était vraiment très aiguë : il y a eu guérison, mais 8 g. d'auréomycine ont été donnés aussitôt que les inclusions furent découvertes, ce qui empêche de conclure.

3° *La chloromycétine.* — Nous l'avons employée quand l'auréomycine avait échoué. Ainsi dans les cas suivants :

Observation n° XIV. — Urétrite post-gonococcique chronique à organismes L, datant de six ans : 6 g. d'auréomycine avaient échoué, 6 g. de chloromycétine en trois jours ont fait disparaître les organismes L et ont asséché l'urètre.

Observation n° XXVII. — Urétrite de Waelsch datant d'un an, à organismes L, compliquée d'arthrite tibiotarsienne. Après l'échec de l'auréomycine, 22 g. de chloromycétine en onze jours ont échoué. D'ailleurs, tous les traitements sont demeurés vains dans ce cas.

Observation n° XXXIV. — Urétrite de Waelsch durant depuis quarante-huit jours, à organismes L découverts à l'examen direct et à la culture; la chloromycétine fut donnée à la dose de 3 g. Il n'y eut aucune amélioration. Mais, les organismes L s'étant révélés *in vitro* sensibles à l'auréomycine, celle-ci a asséché l'urètre en trois jours.

Observation n° XLIV. — Urétrite post-gonococcique à organismes L, datant de six mois avec orchi-épididymite. Un antibiogramme pratiqué sur la culture des organismes L a révélé leur sensibilité *in vitro* à la chloromycétine : cette sensibilité a été confirmée *in vivo;* l'urètre s'est asséché, l'orchi-épididymite a disparu après 8 g. de chloromycétine.

Observation n° LIII. — Urétrite de Waelsch durant depuis trois mois compliquée de conjonctivite et de funiculite. L'auréomycine (8 g.) a échoué. Les organismes L étaient sensibles *in vitro* à l'auréomycine et à la chloromycétine. Seule celle-ci a pu agir *in vivo :* la guérison survenait après 8 g. de chloromycétine.

Observation n° LVI. — Urétrite de Hecht datant de deux ans compliquée de cystite. Ce cas est superposable au précédent, mais il a fallu 15 g. de chloromycétine pour obtenir la guérison. Les organismes L étaient sensibles *in vitro* à la chloromycétine et à l'auréomycine. Celle-ci avait échoué *in vivo.*

Observation n° LVII. — Urétrite de Waelsch durant depuis deux mois accompagnée de diarrhée, prostatite et conjonctivite. La culture des organismes L fut négative.

Cependant, à la lumière des quelques cas précédents, on essaye d'emblée la chloromycétine, 8 g. en quatre jours. La guérison clinique et bactériologique était complète après huit jours.

Observation n° LVIII. — Urétrite subaiguë post-gonococcique durant depuis cinq mois. On trouve des organismes L à l'examen direct mais la culture est négative. La chloromycétine essayée d'emblée à la dose de 10 g. en cinq jours est inefficace. On revient alors à l'auréomycine 6 g. en trois jours. Guérison clinique. La guérison bactériologique persistait après dix jours.

*Une notion importante* apparaît maintenant : chaque fois qu'il est possible, il faut tester la sensibilité aux antibiotiques des organismes L isolés par culture.

4° *La terramycine.* — Nous n'en avons pas fait l'expérience. 18 g. en neuf jours n'ont pas amélioré le cas n° XXVII.

B. - Les autres thérapeutiques.

Elles passent au second plan du fait de l'action des antibiotiques.

*Nous avons traité deux cas d'urétrite de* Hecht *par le santal associé à quelques thérapeutiques mineures,* ainsi qu'un cas d'urétrite amicrobienne aiguë post-gonococcique. Le santal est donné à la dose de huit capsules par jour pendant dix à quinze jours.

Observation n° XXXIII. — *Urétrite de* Hecht non compliquée, datant de douze jours. Des organismes L sont trouvés à l'examen direct, mais leur culture reste stérile. On prescrit le santal, huit capsules par jour pendant dix jours, 6 g. de thiazomide par jour pendant trois jours; localement deux grands lavages à l'oxycyanure de mercure au 1/10.000 pendant trois jours puis deux instillations de 2 $cm^3$ d'argyrol à 1/20 par jour pendant trois jours.

Le cinquième jour, l'écoulement a beaucoup diminué. Mais le malade nous échappe, cliniquement guéri, sans que nous ayons pu faire un grattage de contrôle.

Observation n° XLVII. — Urétrite de Hecht non compliquée datant de trois mois. La culture des organismes L est négative, mais on les trouve à l'examen direct. On prescrit le même traitement en remplaçant le thiazomide par l'urotropine, 1,50 g. par jour pendant six jours. Le malade n'a pu être revu.

Observation n° XXXVII. — Urétrite aiguë post-gonococcique durant depuis seize jours, non compliquée. Les organismes L sont insensibles à tous les antibiotiques. On prescrit, en plus des soins locaux, huit capsules de santal par jour, mais on y associe l'auréomycine malgré tout, 6 g. en trois jours. Après quatre jours il y a assèchement, mais les organismes L persistent dans l'urètre encore vingt jours après.

Il est évident que cette thérapeutique par le santal, qui a donné d'excellents résultats à Harkness dans les cas d'urétrites à inclusions, ne doit être mise en œuvre que lorsqu'on ne peut pas utiliser les antibiotiques, ou lorsque les organismes L isolés par culture se révèlent insensibles aux antibiotiques. Il n'en reste pas moins que cette thérapeutique par des antiseptiques urinaires mineurs (bleu de méthylène, santal, sulfamides, urotropine) peut être efficace, au moins pour améliorer temporairement l'urétrite, car les organismes L persistant dans l'urètre peuvent se réveiller un jour. Nous l'avons utilisée dans le cas n° XXXVIII, urétrite de Waelsch datant de deux jours, non compliquée; la culture des organismes L était positive. Ils étaient insensibles aux antibiotiques. Effectivement, l'auréomycine, 6 g. en trois jours, a échoué (elle avait cependant réussi à la même dose dans le cas n° XXXVII où les organismes L s'étaient révélés aussi insensibles). Soins locaux + santal + thiazomide + uroformine

+ bleu de méthylène à 0,05, deux capsules par jour, ont asséché l'urètre, mais les organismes L persistaient dans le canal.

C. - Le traitement local.

On a le choix entre les grands lavages par une solution chaude d'oxycyanure de mercure au 1/10.000, ou de permanganate de potassium à 1/600, les instillations d'argyrol à 1/20, les injections de permanganate à 1/600. On en fera deux par jour pendant huit à dix jours.

Il a été utilisé dans quelques cas associé à l'auréomycine (observation n° LII, n° LIV) ou à la chloromycétine (observation n° LVII), où l'urétrite s'accompagnait de complications de voisinage épididymite, prostatite, etc..., afin de renforcer le traitement antibiotique par l'apport d'antiseptiques locaux.

Les résultats ont été bons, mais le traitement local ne peut être appliqué avec le maximum d'efficacité que sur un malade hospitalisé : il ne peut être confié à un malade ambulatoire, de crainte que celui-ci ne fasse un usage immodéré des lavages ou injections à des concentrations trop élevées, dans le but d'activer sa guérison; dans ce cas une urétrite réactionnelle d'irritation ne manquerait pas de survenir, comme on en voit beaucoup dans de telles circonstances.

*En conclusion, d'après ces quelques essais et les résultats que nous en avons obtenus, nous proposons la ligne de conduite thérapeutique suivante :*

1° *Urétrites à « Chlamydozoon oculo-genitale ». — L'auréomycine* est d'indication impérative à la dose de 2 g. par jour poursuivie pendant trois jours.

2° *Urétrites à organismes L.* — Lorsqu'ils ont pu être isolés par culture, s'efforcer de déterminer leur sensibilité *in vitro* aux antibiotiques. En général *l'auréomycine est* la plus active : on en donnera 8 g.; le *chloramphénicol* sera

donné, si les organismes y sont sensibles ou après échec de l'auréomycine, à la dose de 6 à 10 g. En dernière éventualité, *la terramycine* pourrait être employée. En cas d'organismes L insensibles aux antibiotiques, les essayer quand même car il n'y a pas parallélisme absolu entre leur sensibilité *in vivo* et *in vitro*.

3° *Urétrites anciennes et urétrites compliquées à distance.* — Les doses d'antibiotiques doivent être plus importantes, 10 à 12 g. et plus, associées à la prise de vitamines. En cas de syndrome oculo-urétro-synovial, plusieurs cures peuvent être nécessaires; les doses seront élevées : 20 à 24 g.

4° *Goutte matinale chronique.* — Son traitement est bien décevant. Les soins locaux sont impérieusement indiqués, si possible en association avec l'antibiotique auquel les organismes L sont sensibles. Chez les malades pusillanimes, essai de l'antibiotique seul, mais sans toutefois leur promettre la guérison. Les rechutes sont fréquentes, d'où l'intérêt de rechercher à l'urétroscopie un éventuel foyer qui sera détruit sous couvert de l'antibiotique. S'il n'y a pas de foyer, massages prostato-vésiculaires et dilatation aux béniqués.

5° *Complications locales.* — Les soins locaux s'imposent avec évidence.

6° *Traiter la partenaire* chaque fois que cela est possible.

7° *En cas d'échec des thérapeutiques antibiotiques,* recourir aux soins locaux et aux traitements mineurs par bleu de méthylène, santal, mictasol, uroformine, sulfamides (thiazomide, adiazine).

8° *Si l'on n'a pas pu rechercher les inclusions ou cultiver les organismes L,* et qu'il s'agisse d'une urétrite amicrobienne, traiter malgré toute comme s'il s'agissait d'une urétrite à inclusions, car la fréquence de celles-ci, le tiers des urétrites amicrobiennes, autorise une telle conduite.

# CONCLUSIONS

A la lumière des connaissances actuelles, cliniques, bactériologiques et thérapeutiques, que nous avons exposées dans la première partie de notre travail, douze mois de recherches sur les urétrites amicrobiennes à inclusions chez l'homme nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

### A. - Au point de vue de leur fréquence.

Nous avons trouvé 147 urétrites amicrobiennes sur 340 urétrites non gonococciques, soit 43,20 %. Les urétrites à inclusions représentent 32,65 % des urétrites amicrobiennes.

### B. - Au point de vue clinique.

1° L'urétrite de Waelsch est la plus fréquemment rencontrée des urétrites amicrobiennes à inclusions, avec ses deux formes cliniques aiguë (urétrite de Hecht) et chronique (goutte matinale) : 77,5 %.

2° Les urétrites amicrobiennes post-gonococciques ne représentent que 22,5 % des urétrites à inclusions. Il semble que les urétrites post-gonococciques résiduelles soient plus souvent microbiennes qu'amicrobiennes à inclusions.

3° Les facteurs favorisant l'apparition des urétrites amicrobiennes à inclusions sont le plus fréquemment : la proximité des règles de la partenaire, les excès alcooliques et vénériens.

4° Les complications locales ou à distance ne sont pas rares : 16 cas sur 58 étaient compliqués, soit 27,8 %

5° L'origine de l'urétrite n'est pas toujours vénérienne mais dans certains cas intestinale.

C. - Au point de vue bactériologique.

1° Nous proposons pour le diagnostic bactériologique des urétrites à inclusions :

- La coloration de Giemsa à chaud pour l'examen direct des frottis prélevés après grattage urétral.

— Une combinaison des milieux de Smith et de Sabin pour la culture des organismes L, avec utilisation de pénicilline uniquement dans le milieu liquide.

2° Dans les urétrites à *Chlamydozoon oculo-genitale* seul, l'examen direct, après une bonne coloration, permet de poser le diagnostic avec certitude.

3° Dans les urétrites à organismes L, le diagnostic se fera par l'examen microscopique que devra confirmer la culture dans les cas douteux.

4° La fréquence relative des ultragermes dans les urétrites amicrobiennes s'établit comme suit, d'après nos 48 cas d'urétrites à inclusions sur 147 urétrites amicrobiennes :

— Le *Chlamydozoon* est seul en cause dans 2,73 % des cas d'urétrites amicrobiennes.

— Dans 0,67 % des cas d'urétrites amicrobiennes, il est associé aux organismes L.

— Enfin, ceux-ci sont seuls responsables dans 29,25 % des cas d'urétrites amicrobiennes.

5° Les organismes L sont le plus souvent sensibles à l'auréomycine.

6° Nous avons réussi 4 fois sur 13 cultures la réversion de l'organisme L en bactérie ordinaire mais jamais nous n'avons pu le faire revenir à un gonocoque.

2 fois il existait un parallélisme entre la réversion *in vitro* et *in vivo*, la bactérie réapparaît sous l'effet du traitement, dans l'urètre : sa transformation en organisme L *in vivo* s'accompagne de manifestations pathologiques, ce qui peut expliquer les rechutes et les récidives fréquentes dans les urétrites à organismes L et l'existence d'organismes L saprophytes et pathogènes. Ces faits sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle les organismes L ne représentent qu'une phase du cycle des bactéries, leur forme L plus ou moins fixée, irréversible dans la plupart des cas d'urétrites à inclusions et dans tous les cas de *Pleuropneumonia* animaux. Peut-être ne seraient-ils aussi le plus souvent que la forme L du gonocoque, grâce à laquelle celui-ci peut continuer à accomplir ses méfaits, malgré les multiples et sérieuses attaques qui lui ont été portées.

D. - Au point de vue thérapeutique.

1° Dans les urétrites à *Chlamydozoon oculo-genitale*, l'auréomycine est d'indication impérative à la dose de 2 g. par jour pendant trois jours par prises fractionnées.

2° Dans les urétrites à organismes L, déterminer leur sensibilité aux antibiotiques s'ils ont pu être isolés par culture. Le plus souvent l'auréomycine est active : on prescrira 8 g. La chloromycétine (6 à 8 g.) sera donnée si les organismes L y sont sensibles ou après échec de l'auréomycine. En cas d'organismes L insensibles, essayer quand même les antibiotiques car il n'y a pas parallélisme absolu entre leur sensibilité *in vivo* et *in vitro*.

3° Dans les complications locales, nécessité des soins locaux.

4° Dans les urétrites anciennes ou compliquées à distance, il faut doubler les doses d'antibiotiques en leur adjoignant des vitamines PP et $B_2$ pour éviter les accidents cutanéo-muqueux et augmenter la tolérance.

5° Dans le cas de goutte matinale chronique, soins locaux impérieusement indiqués en association avec l'antibiotique auquel les organismes L sont sensibles.

6° Traiter la partenaire chaque fois que cela est possible.

7° En cas d'échec des antibiotiques, recourir aux soins locaux et aux traitements mineurs.

8° Traiter toute urétrite amicrobienne, même si l'on n'a pas trouvé d'inclusions, comme s'il s'agissait d'une urétrite à inclusions.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen :
*L'Assesseur,*
R. SIGALAS.

Vu, bon à imprimer :
*Le Président,*
P. JOULIA

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 18 Juin 1953.
*Le Recteur,*
E. DELAGE.

# BIBLIOGRAPHIE DES AUTEURS CITÉS


1. Aust (O.). — *V. Graefes Arch. Ophtal.*, 1929, **123**, 93.
2. Banciu (A.), Maisler (A.) et Katz-Galatz (T.). — *Ann. Mal. Vénér.*, 1936, **41**, 268.
3. Barlow (R.). — *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1899, **66**, 444.
4. Beczeny (R.). — *Med. Klin.*, 1934, **30**, 121.
5. Beveridge (W.-I.-B.). — *Med. J. Australia*, 1943, **2**, 479.
6. Beveridge (W.-I.-B.), Campbell (A.-D.) et Lind (P.-E.). — *Med. J. Australia*, 1946, **1**, 179.
7. Bizzozero (E.) et Franchi (F.). — *Minerva Medica*, 1937, **2**, 241.
8. Bizzozero (E.) et Midana (A.). — *Ann. de Derm. Syph.*, 1938, **9**, 849.
9. Borel (L.-J.). — *La Prophylaxie antivénérienne*, 1950, **22**, 308.
10. Borel (L.-J.). — *Biologie médicale*, 1952, **41**, 379.
11. Braley (A.-E.). — *Amer. J. Opht.*, 1938, **21**, 1.203.
12. Braley (A.-E.). — *Arch. Opht.* Chicago, 1939, **22**, 393.
13. Bridre (J.) et Donatien (A.). — *C.R. Acad. Sci.* Paris, 1923, **177**, 841.
14. Brisou (J.) et Babin (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1.166.
15. Brodie (B.). — Pathological and Surgical observations on diseases of the joints. Londres, 1818, p. 54.
16. Brown (T.-Mc.-P.) et Hayes (G.-S.). — *J. Bact.*, 1942, **43**, 82.
17. Callomon (F.). — Die nicht-venerischen Genitalerkrankungen, 2 te Aufl., Leipzig, 1928.
18. Campbell (A.-D.). — *J. Coun. Scient. Ind. Research* (Australia), 1938, **1**, 103.
19. Campbell (A.-D.). — *J. Coun. Scient. Ind. Research* (Australia), 1938, **2**, 112.
20. Carrère (L.), Roux (J.) et Dautheribes (P.). — *Rev. Imm. et Thér. antimicrob.*, 1951, **15**, 353.
21. Carrère (L.) et Roux (J.). — *C.R. Acad. Sci.* Paris, 1952, **234**, 1.647.
22. Carroll (G.), Allen (H.-N.) et Flynn (H.). — *J. Urol.* (U.S.A.), 1949, **62**, 574.

23. Chevallier (P.) et Bernard (J.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1932, **39**, 1.232.
24. Collins (H.-S.), Paine (T.-F.) et Finland (M.). — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, **51**, 231.
25. Coutts (W.-E.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1943, **19**, 37.
26. Coutts (W.-E.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1948, **24**, 109.
27. Coutts (W.-E.) et Banderas-Bianchi (T.). — *Urol. and Cutan. Rev.*, 1934, **38**, 263.
28. Daguet (G.). — *Ann. Derm. Syph.*, 1952, **79**, 149.
29. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, **42**, 636.
30. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, **42**, 773.
31. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, **44**, 468.
32. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1940, **44**, 470.
33. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1941, **47**, 385.
34. Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1942, **44**, 37.
35. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **51**, 297.
36. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1943, **53**, 84.
37. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **55**, 142.
38. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1946, **63**, 265.
39. Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1946, **51**, 585.
40. Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1947, **54**, 3.
41. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **64**, 165.
42. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1947, **66**, 97.
43. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1948, **68**, 589.
44. Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1948, **56**, 445.
45. Dienes (L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1949, **71**, 30.
46. Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1949, **57**, 529 et 546.
47. Dienes (L.), — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **75**, 412.
48. Dienes (L.) et Edsall (J.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, **36**, 740.
49. Dienes (L.) et Smith (W.-E.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **50**, 99.
50. Dienes (L.), Ropes (M.-W.), Smith (W.-E.), Madoff (S.) et Bauer (W.). — *New. Engl. Med. J.*, 1948, **238**, 509 et 563.
51. Dienes (L.), Weinberger (H.-J.) et Madoff (S.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1950, **75**, 409.
52. Dienes (L.), Weinberger (H.-J.), Madoff (S.) et Howard (J.). — *J. Bact.*, 1950, **59**, 755.
53. Dienes (L.) et Weinberger (H.-J.). — *Bact. Rev.*, 1951, **15**, 245.
54. Dolman (C.-E.) et Chang (H.). — *Canada J. Publ. Health*, 1951, **42**, 73.
55. Durel (P.), Offret (G.), Siboulet (A.) et Plessier (P.). — *Arch. fr. d'Opht.*, 1950, **7**, 556.
56. Durel (P.), Roiron-Ratner (V.), Siboulet (A.), Payenneville (H.) et Borel (L.-J.). — *Sem. des Hopit.*, 1950, **26**, 3.386.

57. Durel (P.) et Borel (L.-J.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, **58**, 144.
58. Durel (P.), Borel (L.-J.) et Roiron-Ratner (V.). — *La Presse Médicale*, 1951, **59**, 789.
59. Durel (P.) et Mérand. — *Le Progrès Médical*, 1951, **79**, 640.
60. Edward (D.-G.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1947, **1**, 238.
61. Edward (D.-G.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1950, **4**, 4.
62. Edward (D.-G.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1950, **4**, 311.
63. Edward (D.-G.), Hancock (J.-L.) et Hignett (S.-L.). — *Veter. Rec.*, 1947, **59**, 329.
64. Edward (D.-G.) et Fitzgerald (W.-A.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1951, **5**, 576.
65. Ephrussi (B.), Hottinguer (H.), Chimenes (A.-M.), Tavlitzki (J.) et Slonimski (P.). — *Ann. Inst. Pasteur*, Paris, 1949, **76**, 351, 419, 496 et 510.
66. Fahlbusch (W.) et Zierl (R.). — *Derm. Wochschr.*, 1937, **105**, 1.177.
67. Favour (G.-B.). — *J. Bact.*, 1948, **55**, 1.
68. Favre (M.). — *Ann. Derm. Syph.*, 1933, **4**, 909.
69. Fiessinger (N.) et Leroy (E.). — *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 1916, **40**, 2.030.
70. Findlay (G.-M.), Mackenzie (R.-D.) et Mac Callum (F.-O.). — *Brit. J. Exp. Med.*, 1941, **21**, 13.
71. Findlay (G.-M.) et Willcox (R.-R.). — *Amer. J. of Syph. Gonorrh. and Vener. Dis.* St-Louis, 1951, **35**, 583.
72. François (R.). — Pneumonies à virus et pneumonies atypiques primitives. Thèse Médecine, Lyon 1950. Vigot Frères, Editeurs.
73. Frei (W.), Wiese (J.) et Kleestadt (F.). — *Klin. Woch.*, 1932, **11**, 2.114.
74. Fritsch (H.), Hofstatter (A.) et Lindner (K.). — *V. Graefes Arch. Opht.*, 1910, **76**, 547.
75. Gamma (C.). — *Presse Médicale*, 1924, **37**, 404.
76. Gay-Prieto (J.-A.). — *Actas Derm. Sifil.* (Madrid), 1927, **20**, 122.
77. Gay-Prieto (J.-A.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, **58**, 357.
78. Gay-Prieto (J.-A.) et Pena-Marquez. — *Actas Derm. Sifil.* (Madrid), 1941, **32**, 197.
79. Gebb (H.). — *Z. Augenheilk.*, 1914, **31**, 475.
80. Glingar (A.). — *Wien. med. Wochschr.*, 1914, **64**, 591.
81. Gordon (J.) et Gordon (M.). — *J. of Path. and Bact.*, 1945, **55**, 63.
82. Grenley (P.). — *J. Urol.* (U.S.A.), 1944, **52**, 92.
83. Grünfled (J.). — Die Endoskopie der Harnröhre und Blase. Stuttgart 1881. (Deutsche Chirurgie, 57 Lief.)

84. Grupper (Ch.). — *Ann. et Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1946, **6**, 531.
85. Grupper (Ch.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, **58**, 374.
86. Guiard (F.-P.). — *Ann Mal. Org. Génito-urinaires*, 1897, **15**, 449.
87. Halberstaedter (L.) et Von Prowazek (S.). — *Berlin. Klin. Woch.*, 1910, **47**, 661.
88. Hamburger (F.). — *V. Graefes Arch. Opht.*, 1934, **133**, 90.
89. Handley (R.-S.). — *The Lancet*, 1946, **1**, 779.
90. Harkness (A.-H.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1945, **21**, 93.
91. Harkness (A.-H.). — *Brit. Med. J.*, 1947, **1**, 72 et 611.
92. Harkness (A.-H.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1949, **25**, 185.
93. Harkness (A.-H.). — Non gonococcal urethritis, 350 p., 1950, Livingstone édit., Edimbourg.
94. Harkness (A.-H.). — *Maroc Médical*, 1950, **29**, 1.034.
95. Harkness (A.-H.) et Henderson-Begg (A.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1948, **24**, 50 et 121.
96. Harrison (L.-W.) et Worms (W.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1939, **15**, 237.
97. Hecht (H.). — *Derm. Woch.*, 1927, **84**, 146.
98. Heilman (F.-R.). — *J. infect. Dis.*, 1941, **69**, 32 et 45.
99. Hellerström (S.). — *Ann. Mal. Ven.*, 1929, **24**, 1.077.
100. Hellerström (S.). — *Suppl. Acta Derm. Ven.* Stockholm, **1**, 1929, n° 5, 224.
101. Heymann (B.). — *Berlin. Klin. Woch.*, 1910, **47**, 663.
102. James (W.-M.). — *Amer. J. Opht.*, 1930, **13**, 1.084.
103. Johnston (G.-H.-W.) et Mac Ewin (J.). — *Med. J. Australia*, 1945, **1**, 368, et *South. Austral. Inst. med. veter. Sci.* 1944-1947, **t. 3**, art. 86.
104. Jones (L.-G.-G.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1949, **25**, 199.
105. Julianelle (L.-A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, **36**, 617.
106. Julianelle (L.-A.), Harrison (R.-W.) et Lange (A.-C.). — *Amer. J. Opht.*, 1938, **21**, 1.230.
107. Kaltz (F.). — *Med. Klin.*, 1933, **29**, 1.678.
108. Kane (L.-W.) et Foley (G.-E.). — *New England. Med. J.*, 1947, **237**, 531.
109. Kleeberg (L.). — Cong. Int. Dermato. Budapest 1935, *in C.R. Dis.*, p. 557, et *in Berl. Derm. Ges. in Zbl. f. Haut und Geschlechtkrank.*, 1935, **41**, 1.947.
110. Klieneberger (E.). — *J. of Path. and Bact.*, 1935, **40**, 93.
111. Klieneberger (E.). — *J. of. Path. and Bact.*, 1936, **42**, 587.
112. Klieneberger-Nobel (E.). — *The Lancet*, 1945, **2**, 46.
113. Klieneberger-Nobel (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1947, **45**, 407.
114. Klieneberger-Nobel (E.). — *J. Hyg. Camb.*, 1949, **47**, 393.
115. Klieneberger-Nobel (E.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1949, **3**, 434.

116. Klieneberger-Nobel (E.). — *Quart. J. Micr. Sci.*, 1950, **91**, 340.
117. Klieneberger Nobel (E.). — *Bact. Rev.*, 1951, **15**, 77.
118. Klieneberger Nobel (E.). — *J. Gener. Microbiol.*, 1951, **5**, 525.
119. Kvittingen (J.). — *Act. Path. Microb. Scand.*, 1949, **26**, 855.
120. Laidlaw (P.-P.) et Elford (W.-J.). — *Proc. Roy. Soc.*, London B., 1936, **120**, 292.
121. Launois (P.-E.). — *Bull. et Mem. de Soc. med. Hop. Paris*, 1899, **16**, 736.
122. Ledingham (J.-C.-G.). — *J. of Path. and Bact.*, 1933, **37**, 393.
123. Leinert (R.). — *Arch. für Hyg.* Berlin, 1919, p. 508.
124. Lindner (K.). — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1909, **22**, 1.554 et 1.659.
125. Lindner (K.). — *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1910, **23**, 283.
126. Mac Elligott (G.-L.-M.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, London, 1943, **36**, 326.
127. Marche (J.). — *Gaz. Med. de France*, 1950, **57**, 11.
128. Melen (B.). — *Act. Path. Microbiol. Scand.*, 1952, **30**, 98.
129. Melen (B.) et Odeblad (E.). — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1951, **3**, 47.
130. Melen (B.) et Odeblad (E.). — *Act. Derm. Vener.* Stockholm, 1952, **32**, 74.
131. Melen (B.) et Linnros (B.). — *Act. Derm. Vener.* Stockholm, 1952, **32**, 77.
132. Minck (R.). — *C.R. Acad. Sci.* Paris, 1950, **231**, 386.
133. Minck (R.). — *Schweiz. J. Allg. Path.*, 1951, **14**, 595.
134. Minck (R.). — *C.R. Acad. Sci.* Paris, 1952, **234**, 764.
135. Minck (R.) et Minck (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 927
136. Miyagawa (J.), Mitamura (F.), Yaoi (H.), Ishie (N.) et Okanishi (J.). — *Jap. J. Exp. Med.*, 1935, **13**, 331, 723, 733 et 739.
137. Mollon (J.). — Les urétrites à inclusions et leurs parentés morbides. Thèse médecine, Lyon 1950.
138. Mornet (P.) et Orue (J.). — *Bull. Acad. Vétér. de France*, 1950, n° 23.
139. Morton (H.-E.), Smith (P.-F.) et Leberman (P.-R.). — *Amer. J. Syph. Gonorrh. and vener. Dis.*, 1951, **35**, 14 et 361.
140. Moustardier (G.). — *La Doc. du biol. prat.*, 1952, **6**, 47.
141. Moustardier (G.) et Perrey (M.). — *Ann. Inst. Pasteur* Paris, 1952, **83**, 829.
142. Nelson (E.-L.) et Pickett (M.-J.). — *The J. of Inf. Dis.*, 1951, **89**, 226.
143. Nicolas (J.), Gate (J.) et Papacostas (G.). — *J. de Méd. de Lyon*, 1923, **4**, 291.
144. Nocard (E.) et Roux (E.). — *Ann. Inst. Pasteur.* Paris, 1898, **12**, 240.

145. Norman (M.-C.), Saslaw (S.) et Kuhn (L.-R.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* New-York, 1950, **75**, 718.
146. Nowak (J.). — *Ann. Inst. Pasteur.* Paris, 1929, **43**, 1.330.
147. Patocha (Fr.) et Suchanova (M.). — *Biol. Listy*, 1951, **32**, 90.
148. Pierce (G.-H.). — *J. Bact.*, 1942, **43**, 780.
149. Pollak (W.). — *Derm. Woch.*, 1935, **1**, 233.
150. Poleff (L.). — *Maroc Médical*, 1951, **30**, 107.
151. Poleff (L.) et Giroud (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, **44**, 535.
152. Powell (H.-M.) et Rice (R.-M.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1944, **29**, 372.
153. Powell (H.-M.), Jamieson (W.-A.) et Rice (R.-M.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med. New-York*, 1946, **62**, 8.
154. Priestley (F.-W.). — *J. Comp. Path.*, 1952, **62**, 125.
155. Priestley (F.-W.). — *Brit. Vet. J.*, 1952, **108**, 153.
156. Priestley (F.-W.) et White (R.-W). — *Vet. Rev.*, 1952, **64**, 259.
157. Reiter (H.). — *Deut. Med. Wochschr.*, 1916, **42**, 1.535.
158. Robinson (L.-B.), Wichelhausen (R.-H.) et Brown (Th. Mac P.). — *J. Lab. Clin. Med.*, 1952, **39**, 290.
159. Sabin (A.-B.). — *Science*, 1938, **88**, 189 et 575.
160. Sabin (A.-B.). — *Bact. Rev.*, 1941, **5**, 1 et 331.
161. Sabin (A.-B.). — The Pleuropneumonia group, *in* Bacterial and Mycotic Infections of Man, 1948, p. 568-575 (Dubos R.-J., éditeur).
162. Salaman (M.-H.). — *Brit. J. Vener. Dis.*, 1946, **22**, 47.
163. Salaman (M.-H.), King (A.-J.), Bell (H.-J.), Wilkinson (A.-E.), Gallagher (E.), Kirk (C.), Howorth (I.-E.) et Keppich (P.-H.). — *J. of Path. and Bact.*, 1946, **58**, 31.
164. Schaub (I.-G.) et Guilbeau (J.-A.). — *Bull. John Hopkin's Hosp.*, 1949, **84**, 196.
165. Scherber (G.) *in* Arzt (L.) et Zieler (K.-W.-F.). — Haut — und Geschlechts — krankheiten, Berlin, 1935, **5**, 640
166. Schlesinger (E.-G.). — *Proc. Roy. Soc. Med.* London, 1943, **36**, 323.
167. Schneichler (L.). — *Berlin Klin. Woch.*, 1909, **46**, 2.057.
168. Seiffert (G.). — *Zbl. Bakt. Parasitenk.*, (Abt I. orig.), 1937, **139**, 337, et *ibidem*, 1937, **140**, 168.
169. Siboulet (A.). — *La Presse Médicale*, 1951, **59**, 630.
170. Siboulet (A.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, **58**, 367.
171. Siebert (W.). — *Münch. med. Woch.*, 1910, **57**, 1.279.
172. Smith (W.-E.). — *J. Bact.*, 1942, **43**, 83.
173. Smith (W.-E.), Hillier (J.) et Mudd (S.). — *J. Bact.*, 1948, **56**, 589 et 603.
174. Smith (P.-F.), Morton (H.-E.) et Leberman (P.-R.). — *Bact. Proceedings*, 1950, p. 55.

175. Sorsby (A.), Hoffa (E.-E.) et Young (E.-N.). — *Brit. J. Opht.*, 1944, **28**, 451.
176. Stargardt (K.). — *Arch. für Opht.*, 1909, **69**, 525.
177. Stempen (H.). — *Bact. Proceedings*, 1950, p. 51.
178. Taboriski (J.). — *V. Graefes Arch. Opht.*, 1930, **124**, 455.
179. Tang (F.-F.), Wei (H.), Mac Whirter (D.-L.) et Edgar (J.). — *J. of Path. and Bact.*, 1935, **40**, 391.
180. Tang (F.-F.), Wei (H.) et Edgar (J.). — *J. of Path. and Bact.*, 1936, **42**, 45.
181. Thiers (H.). — *Rev. Rhum. et des Mal. ostéo-articul.*, 1950, **17**, 590.
182. Thiers (H.). — *Journal de Med. de Lyon*, 1950, **31**, 733.
183. Thiers (H.). — *Lyon Médical*, 1950, **184**, 50.
184. Thiers (H.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1950, **57**, 206.
185. Thiers (H.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1951, **58**, 140.
186. Thiers (H.) et Pinet. — *Lyon Médical*, 1950, **184**, 33, 49 et 51.
187. Thygeson (P.). — *Amer. J. Opht.*, 1934, **17**, 1.019.
188. Thygeson (P.). — *Arch. Opht.* Chicago, 1934, **21**, 307.
189. Thygeson (P.). — Trachoma and Inclusion Conjunctivitis, *in* Viral and Rickettsial Infections of Man, p. 358-369, 1948 (Rivers T.-M., éditeur).
190. Thygeson (P.) et Mengert (W.-F.). — *Arch. Opht.* Chicago, 1936, **15**, 377 et 734.
191. Thygeson (P.) et Stone (W.). — *Arch. Opht.* Chicago, 1942, **27**, 91.
192. Tilden (E.-B.) et Gifford (S.-R.). — *Arch. Opht.* Chicago, 1936, **16**, 51.
193. Topley (W.-W.-C.) et Wilson (G.-S.). — The Principles of Bacteriology and Immunity. 3e édition révisée par Wilson (G.-S.) et Miles (A.-A.), Londres 1946, p. 740 et 939.
194. Touraine (A.) et Vialatte. — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1936, **43**, 284.
195. Touraine (A.) et Ruel (H.). — *Ann. de Derm. Syph.*, 1946, **6**, 61 et 687.
196. Tulasne (R.). — *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, 1949, **133**, 409.
197. Tulasne (R.). — *Nature* (Londres), 1949, **164**, 876.
198. Tulasne (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1950, **144**, 1.200.
199. Tulasne (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1951, **145**, 429.
200. Tulasne (R.). — *Schweiz. Z. Allg. Path.*, 1951, **14**, 623.
201. Tulasne (R.). — *Rev. Immun. Therap. Antimicrob.*, 1951, **15**, 223.
202. Tulasne (R.), Vendrely (R.), Minck (R.) et Muller (L.). — *C.R. Acad. Sci.* Paris, 1950, **230**, 152.
203. Tulasne (R.) et Bringmann (G.). — *Rev. Immun. Therap. Antimicrob.*, 1952, **16**, 325.
204. Tulasne (R.) et Minck (R.). — *C.R. Soc. Biol.*, 1952, **146**, 778.
205. Turner (A.-W.). — *J. of Path. and Bact.*, 1935, **41**, 32.

206. Vendrely (R.) et Tulasne (R.). — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1952, **34**, 785.
207. Waelsch (L.). — *Prager Med. Wochschr.*, 1901, **26**, 43.
208. Waelsch (L.). — *Arch Derm. Syph.* Wien, 1904, **70**, 103.
209. Waelsch (L.). — *Arch. Derm. Syph.* Wien, 1916, **123**, 1.089.
210. Warren (J.) et Sabin (A.-B.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1942, **51**, 24.
211. Warren (J.) et Sabin (A.-B.). — *J. Bact.*, 1942, **43**, 211.
212. Warthin (T.-A.). — *Amer. J. Med.*, 1948, **4**, 827.
213. Weinberger (H.-J.), Madoff (S.) et Dienes (L.). — *J. Bact.*, 1950, **59**, 765.
214. Weiss (E.). — *J. Bact.*, 1944, **67**, 523.
215. Weiss (E.). — *J. of Inf. Dis.*, 1949, **84**, 125.
216. Weissembach (R.-J.), Martineau (J.) et Fourestier (M.). — *Bull. Soc. fr. Derm. Syph.*, 1934, **41**, 765.
217. Weyrauch (H.-M.) et Gass (H.). — *J. Urol.* (U.S.A.), 1946, **55**, 90.
218. Willcox (R.-R.), Findlay (G.-M.) et Henderson-Begg (A.). — *Brit. Med. J.*, 1947, **1**, 483.
219. Willcox (R.-R.) et Findlay (G.-M.). — *Brit. Med. J.*, 1949, **5**, 257.
220. Williams (S.). — *Med. J. Australia*, 1946, **1**, 693.
221. Wittler (R.-G.). — *J. Gener. Microb.*, 1951, **5**, 1.024.
222. Wolfrum (M.). — *Berl. Opht. Ges. Heidelb.*, 1911, **36**, 207.
223. Wong (S.-C.) et Cox (H.-R.). — *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1948, **51**, 290.

# TABLE DES MATIÈRES


| | Pages |
|---|---|
| Introduction et historique | 9 |
| Première partie. — Mise au point actuelle | 13 |
| Chapitre Premier. — Etude clinique | 15 |
| Chapitre II. — Etude bactériologique | 27 |
| Chapitre III. — Etude thérapeutique | 59 |
| Deuxième partie. — Recherches personnelles | 65 |
| Chapitre Premier. — Techniques utilisées | 71 |
| Chapitre II. — Résultats globaux | 108 |
| Chapitre III. — Résultats cliniques | 120 |
| Chapitre IV. — Résultats bactériologiques | 141 |
| Chapitre V. — Résultats thérapeutiques | 156 |
| Conclusions | 169 |
| Bibliographie des auteurs cités | 173 |



Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, place de la Victoire, 3.